

UNTERSUCHUNGEN ZUR LAGERSTABILITÄT,
SÄURERESISTENZ UND FREISETZUNGSKINETIK
MAGENSAFTRESISTENTER ÜBERZÜGE

RAINER OSCHMANN

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0006

UNTERSUCHUNGEN ZUR LAGERSTABILITÄT,
SÄURERESISTENZ UND FREISETZUNGSKINETIK
MAGENSAFTRESISTENTER ÜBERZÜGE

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der

Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

RAINER OSCHMANN
aus Edenkoben/Pfalz

MÜNCHEN 1985

1. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.1985

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma,

danke ich herzlich für die Auswahl des Themas,
die wissenschaftliche Anleitung sowie die wert-
volle Förderung und Unterstützung meiner Unter-
suchungen.

Herrn Dr. O. Piringer, Fraunhofer Institut für
Lebensmitteltechnologie und Verpackung München,
danke ich für die Einführung in die pyrolytische
Untersuchungstechnik und die Diskussion der
Ergebnisse.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.	<u>E i n f ü h r u n g</u>	11
I.	Aktuelle Möglichkeiten magensaftresistenter Überzüge	11
1.	Magensaftresistenz zur Stabilisierung säureempfindlicher Arzneistoffe	11
2.	Magensaftresistenz zur Verbesserung der Verträglichkeit	13
3.	Magensaftresistenz zur Verzögerung des Wirkungseintritts	15
II.	Neuere Entwicklungen bei Überzugsfilmen zur Herstellung magensaftresistenter Zubereitungen .	16
III.	Spezielle Probleme magensaftresistenter Darreichungsformen	23
IV.	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	25
B.	<u>E r g e b n i s s e d e r U n t e r - s u c h u n g e n</u>	
I.	Untersuchungen zur Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel	27
1.	Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel	28
2.	Einfluß der Lagerzeit und der Lagertemperatur auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel	31
3.	Langzeitlagerung ausgewählter magensaftresistenter Fertigarzneimittel	36
4.	Diskussion der Ergebnisse	38
5.	Lagerstabilität magensaftresistenter Hart- und Weichgelatine kapseln sowie magensaftresistenter Dragees	40

6.	Einfluß der Filmbildner auf die Lagerstabilität	43
7.	Einfluß von Arzneistoffen auf die Lagerstabilität	49
8.	Einfluß von Verpackung und Luftfeuchtigkeit auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel	55
9.	Diskussion der Ergebnisse	59
II.	Herstellung, Beurteilung und Prüfung des Lagerverhaltens magensaftresistenter Filmtabletten . .	63
1.	Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen magensaftresistenter Filmtabletten	64
2.	Diskussion der Ergebnisse	75
3.	Einfluß der Lagertemperatur auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten	77
4.	Einfluß der Weichmacher und der Weichmacherkonzentration auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten	79
5.	Einfluß des Lacklösungs- bzw. Dispersionsmittels auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten	84
6.	Einfluß von Pigmenten auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten . . .	88
7.	Einfluß von Arzneistoffen auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten	91
8.	Einfluß erhöhter Luftfeuchte auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten	97
9.	Diskussion der Ergebnisse	99

III.	Nachweis lagerungsbedingter Alterungsvorgänge bei magensaftresistenten Filmen durch gesteuerte Pyrolyse und infrarotspektroskopische Untersuchungen	104
1.	Abbauvorgänge bei Celluloseacetatphthalat-Filmen	107
2.	Einfluß von Weichmachern auf die Alterung von Celluloseacetatphthalat-Filmen	113
3.	Abbauvorgänge bei Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat-Filmen	123
4.	Abbauvorgänge bei Poly(meth)acrylat-Filmen	127
5.	Abbauvorgänge bei Schellack-Filmen	132
6.	Diskussion der Ergebnisse	133
IV.	Untersuchungen zur Säurepermeabilität magensaftresistenter Überzüge	139
1.	Bestimmung der Säuredurchlässigkeit magensaftresistenter Filmüberzüge mit einer Testtablette	139
2.	Zur Frage einer gravimetrischen Bestimmbarkeit der Säurepermeation bei magensaftresistenten Filmtabletten	147
3.	Vergleichende Beurteilung der Säuredurchlässigkeit an isolierten magensaftresistenten Filmen	149
4.	Diskussion der Ergebnisse	153
V.	Entwicklung einer Filmtablette zur Untersuchung der Pharmakokinetik magensaftresistenter Zubereitungen	156
1.	Entwicklung des Testsystems und Herstellung der Filmtabletten	156
2.	In vitro-Untersuchungen der magensaftresistenten Filmtabletten	159

	Seite
3. In vivo-Untersuchungen der magensaft- resistenten Filmtabletten	162
4. Diskussion der Ergebnisse	171
VI. Zur Frage der Reproduzierbarkeit und Aussage- fähigkeit von Prüfmethoden für magensaft- resistente Zubereitungen	175
1. Probleme des Resistenz- und Zerfallstests des Europäischen Arzneibuches	175
2. Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Zubereitungen am Bei- spiel von Phenylbutazon- und Oxyphen- butazon Fertigarzneimitteln	179
3. Diskussion der Ergebnisse	186
C. <u>E x p e r i m e n t e l l e r T e i l</u>	
I. Bestimmung der Säureresistenz und Zer- fallszeit	188
1. Geräte und Materialien	188
2. Durchführung der Bestimmungen	188
II. Untersuchungen zur Lagerstabilität magensaft- resistenter Fertigarzneimittel	191
1. Geräte und Materialien	191
2. Lagerungsbedingungen der Fertigarzneimittel .	191
3. Infrarotspektroskopische Identifizierung der magensaftresistenten Filmbildner	192
III. Herstellung und Prüfung magensaftresistenter Filmtabletten	195
1. Geräte und Materialien	195
2. Herstellung der Placebotabletten	196
3. Herstellung wirkstoffhaltiger Tabletten . . .	197

4.	Herstellung der Filmtabletten	197
5.	Bestimmung der Schichtdicke der Film- tabletten	200
6.	Durchführung der Resistenz- und Zerfalls- untersuchungen	200
IV.	Nachweis von Zersetzungs Vorgängen bei magensaft- resistenten Filmen	201
1.	Geräte und Materialien	201
2.	Herstellung isolierter magensaftresistenter Filme	201
3.	Lagerungsbedingungen der Filme	202
4.	Infrarotspektroskopische Untersuchung der Filme	203
5.	Gesteuerte Pyrolyseuntersuchungen	203
V.	Untersuchungen zur Säurepermeabilität magen- saftresistenter Überzüge	204
1.	Geräte und Materialien	204
2.	Bestimmung der Gewichtszunahme magensaft- resistenter Filmtabletten während des Resistenztests	205
3.	Herstellung isolierter magensaftresistenter Filme	205
4.	Bestimmung der Säurepermeation an iso- lierten Filmen	206
5.	Untersuchung von Tablettenhilfsstoffen auf ihre Eignung zur Herstellung von Testtablet- ten zur Bestimmung der Säureaufnahme durch magensaftresistente Überzüge	208
6.	Herstellung überzogener Glucosetabletten . .	208
7.	Prüfung der Säuredurchlässigkeit magensaft- resistenter Glucose-Filmtabletten	210

	Seite
8. Genauigkeit des Titrationsverfahrens	212
9. Bestimmung der Lipaseaktivität bei Pankreatindragees	212
VI. Untersuchungen zur Entwicklung einer Testta- blette für in vivo-Prüfungen magensaftresi- stenter Zubereitungen	214
1. Geräte und Materialien	214
2. Entwicklung eines quantitativen dünn- schichtchromatographischen Verfahrens zur Bestimmung von Riboflavin im Harn	214
3. Fehleranalyse des Bestimmungsverfahrens . . .	216
4. Herstellung magensaftresistenter Ribo- flavin-Filmtabletten	217
5. In vitro-Untersuchung der Filmtabletten . . .	218
6. In vivo-Untersuchungen magensaftresistenter Riboflavin-Filmtabletten	219
VII. Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit magen- saftresistenter Phenylbutazon- und Oxyphen- butazon-Dragees	221
1. Geräte und Materialien	221
2. Durchführung der Untersuchungen	221
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	224
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	229

A. E i n f ü h r u n g

I. Aktuelle Möglichkeiten magensaftresistenter Überzüge

Nachdem bereits Ende des 19. Jahrhunderts versucht worden war, magenreizende Wirkstoffe mit Keratin oder Salol zu überziehen (1), um damit eine Freisetzung im Magen zu verhindern, wurde im Laufe der letzten 40 Jahre eine große Anzahl verschiedener magensaftresistenter Überzugslacke synthetisiert.

Magensaftresistente Überzüge werden heute aus sehr verschiedenen Gründen angewandt. In den USA waren 1981 beispielsweise 25 Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen in Form von magensaftresistenten Zubereitungen im Handel (Tab. 1). Die Rote Liste 1981 enthielt insgesamt 110 Fertigarzneimittel, die als magensaftresistent deklariert waren, wobei die Zahl der magensaftresistenten Zubereitungen nachweislich wesentlich höher lag.

Magensaftresistente Überzüge werden angewandt, um

- Wirkstoffe zu schützen, die durch den sauren Magensaft zerstört werden
- magenreizende Arzneistoffe erst nach der Magenpassage freizusetzen
- eine gezielte Freisetzung im Darm zu erreichen.

1. Magensaftresistenz zur Stabilisierung säureempfindlicher Arzneistoffe

Zu den Arzneistoffen, welche durch den Einfluß der Magensäure zerstört werden, zählen Pankreatin und die Pankreaslipase, die bei pH-Werten unterhalb pH 4 zersetzt werden. Die Mehrzahl der Zubereitungen, die Pankreatin oder auch andere Verdauungsenzyme enthalten, sind daher magensaftresistent verarbeitet (3,4,7). Außer Magensaftresistenz wird bei Enzympräparaten auch ein rascher Zerfall im Dünndarm gefordert, weil die Enzyme nur dann für die Verdauung und Resorption der Nahrungspaltstücke wirksam werden können (5,6).

Ammoniumphosphat	Kaliumchlorid
Ammoniumchlorid	Kaliumiodid
Acetylsalicylsäure	Kaliumsalicylat
Colchicin	Natriumaminobenzoat
Diethylstilbestrol	Natriumpyrophosphat
Verdauungsenzyme (Pankreatin)	Natriumbiphosphat
Erythromycin	Natriumchlorid
Eisensulfat	Natriumsalicylat
Methenaminmaleat	Sulfasalazin
Gallenextrakte	Sulfoxon-Natrium
Paraaminosalicylsäure	Schilddrüsenextrakt USP
Phenazopyridin	Vitamin C
Proteolytische Enzyme (Bromelin, Trypsin)	

Tab. 1 Arzneistoffe, die in den USA 1981 in Form von
magensaftresistenten Zubereitungen erhältlich
waren (nach 2)

Auch bei Herzglykosiden wurde eine säurebedingte Hydrolyse nachgewiesen, wobei für Digitoxin eine Verringerung der Wirksamkeit erwiesen ist (8,11). Es liegen jedoch auch Befunde vor, die eine Wirksamkeitsverbesserung durch magensaftresistente Verarbeitung hier in Frage stellen (9). Neben Digitoxin und Digoxin wird insbesondere Strophanthin (9) und Proscillaridin (10) im Magen hydrolytisch zersetzt, während die entsprechenden Methyläther wie Meproscillaridin stabiler sind (11).

Aus der Wirkstoffgruppe der Antibiotika ist die Säureinstabilität von Penicillin G und Penicillin V bekannt (15). Magensaftresistente Penicillinzubereitungen sind jedoch selten geworden, da durch synthetische Abwandlungen stabile Penicillin-derivate hergestellt werden können. Erythromycinhaltige Antibiotikazubereitungen erfahren eine deutliche Wirkungsverbesserung, falls ein magensaftresistenter Überzug vorliegt (12,13, 14). Bedingt durch den Einfluß der Magensalzsäure geht Ery-

thromycin wie auch Erythromycinstearat in das um 30-70% weniger wirksame Hydrochlorid über (14). Eine Alternative zu magensaftresistenten Zubereitungen ist die Verwendung des stabilen Erythromycin-Estolates.

Ein magensaftresistenter Überzug wird aus Stabilitätsgründen auch bei Darmbakterienzubereitungen, die bei Störungen der Darmflora verabreicht werden, empfohlen (17).

Weitere Beispiele von Arzneistoffen, die vor Magensäure geschützt werden müssen, sind Diethyldithiocarbamat (18), das Antitumormittel N-Ethylcarbamidomethylisoleucin (19) sowie Tibenzoniumiodid (16), ein Benzodiazepinderivat, welches therapeutisch wegen seiner antimikrobiellen Wirkung genutzt wird.

2. Magensaftresistenz zur Verbesserung der Verträglichkeit

Von vielen Arzneistoffen sind Reizwirkungen auf die Magenschleimhaut und Magenstörungen bekannt.

Dazu zählen insbesondere analgetisch wirksame Substanzen. Die gastrointestinalen Störungen nach oraler Einnahme dieser Substanzen müssen jedoch teilweise auch auf die Beeinflussung der Prostaglandinsynthese und damit auf die systemische Wirkung zurückgeführt werden.

Bei Acetylsalicylsäure und deren Derivaten wurden Schädigungen der Magenschleimhaut, die mit okkulten Blutungen einhergehen, festgestellt (20,21,24). Obwohl nachzuweisen ist, daß die Nebenwirkungen aufgrund der Prostaglandinsynthesehemmung auftreten (23), liegen auch Befunde vor, die erkennen lassen, daß bei magensaftresistenten Darreichungsformen die Magenläsionen deutlich geringer sind (22,26). Auch bei Phenylbutazon und dessen Derivaten ist die Verbesserung der Verträglichkeit durch einen magensaftresistenten Überzug nicht eindeutig. In neueren Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die lokale Verträglichkeit magensaftresistenter Phenylbutazonpräparate deutlich besser ist als bei nicht magensaftresistenten Zubereitungen (27,28). Eine Studie bei 103 Patienten, die bei einer Phenylbutazon-Dauertherapie mit gastrointestinalen Störungen reagierten, ergab ebenfalls positive Befunde

(28). Ein magensaftresistentes Phenylbutazonpräparat wurde von diesen Patienten 6 Jahre beschwerdefrei vertragen. Eine magensaftresistente Umhüllung ist auch bei Stoffen wie Indomethacin, Flufenaminsäure und Azapropazon infolge Magen-unverträglichkeiten angezeigt (23,25).

Magensaftresistentes Naproxen weist neben besserer Verträglichkeit auch eine bessere biologische Verfügbarkeit auf (29).

Von gastrointestinalen Störungen, Übelkeit und Erbrechen wird häufig auch nach Einnahme von Mineralsalzen wie Eisensalzen (35), Magnesiumsalzen (34), Cobaltchlorid (32), Natriumfluorid (33) und Kaliumchlorid (31) berichtet. Dies bedingt bei Arzneimitteln, die solche Salze enthalten, in der Regel magensaftresistente Überzüge. Bei Kaliumchlorid sollen dann allerdings verstärkt Reizerscheinungen im Darm auftreten (36).

Bei Theophyllin und dessen Derivaten sind nach Gabe magensaftresistenter Zubereitungen Reizerscheinungen deutlich vermindert. Als Ursache wird u.a. die Vermeidung lokaler Reizungen im Darm angegeben (37).

Sehr starke gastrale Nebenwirkungen treten bei Einnahme von Valproinsäure auf. Dieses Antikonvulsivum führt auch wegen seiner flüssigen Konsistenz zu galenischen Problemen und wird in der Regel in Form von magensaftresistent überzogenen Weichgelatine kapseln verarbeitet (30).

Bei Chloroquinphosphat (38), bei Bisacodyl (41) und Levodopa (39,40) sind neben der Vermeidung möglicher Reizwirkungen auch der Wunsch nach einer gezielten Wirkstofffreisetzung bzw. einer verzögerten Wirkung Gründe für eine magensaftresistente Verarbeitung.

3. Magensaftresistenz zur Verzögerung des Wirkungseintritts

Magensaftresistente Zubereitungen bieten die Möglichkeit einer zeitlichen Steuerung des Wirkungseintritts. Dabei wird eine gezielte Freisetzung im Darm erreicht (42,43,50,52). Eine Wirkungsverlängerung durch Mischen magensaftresistenter und nicht magensaftresistenter Granulate wird beispielsweise für Antibiotika wie Amoxycillin oder Cephalexin (44,45) beschrieben.

Mit Hilfe einer Verzögerung des Wirkungseintritts kann in einigen Fällen die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen verbessert werden. So sollen magensaftresistent verarbeitete Chinidin (48), Theophyllin (38), Ephedrin (51), Natriumfluorid (53) sowie magensaftresistente Ergot-Alkaloide (49) längere Wirkungsauern und höhere Blutspiegelwerte ermöglichen.

Eine gezielte Freisetzung im Darm, also eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung aus therapeutischen Gründen, ist unter anderem erwünscht bei Laxantien wie Bisacodyl, Sulfonamiden zur Behandlung von Darmentzündungen (46) sowie bei Pfefferminzöl und Terpenderivaten zur Behandlung von Colitiden (47).

II. Neuere Entwicklungen bei Überzugsfilmen zur Herstellung magensaftresistenter Zubereitungen

Von den ursprünglich verwendeten natürlichen Überzugssubstanzen wie Gluten (56), Keratin (55), Zein (55,57) und Schellack (55) wird lediglich Schellack noch verwendet (58,59,60). Er wird insbesondere zur Isolierung empfindlicher Kerne oder im Gemisch mit anderen magensaftresistenten Lacksubstanzen herangezogen (61). Nachteile der genannten Naturprodukte sowie von Salol (54) sind ungenügende Standardisierbarkeit, ungenügende Magensaftresistenz sowie Probleme bei der Verarbeitung. Diese Substanzen wurden deshalb von synthetischen oder partialsynthetisch hergestellten Filmbildnern verdrängt, deren Eignung als magensaftresistenter Überzug auf dem pH-abhängigen Löseverhalten beruht. Wie Abb. 1 zeigt, handelt es sich in der Regel um Säuren, die im sauren Magensaft unlöslich sind, im Darmsaft in die lösliche Salzform überführt werden.

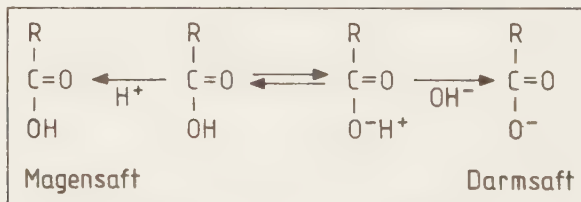


Abb. 1 Lösemechanismus magensaftresistenter Filmbildner

Von den zahlreichen Lacksubstanzen, die in der neueren Literatur (Tab. 2) beschrieben sind, werden nur wenige in größerem Umfang eingesetzt.

Celluloseacetatphthalat (Formelschema Abb. 2)

Celluloseacetatphthalat, das als erste partial-synthetische magensaftresistente Überzugssubstanz 1937 eingeführt wurde, besitzt auch heute noch erhebliche Bedeutung.

Der Löse-pH-Wert von Celluloseacetatphthalat liegt bei etwa pH 5,8 (66).

Filmbildner	Literatur
Celluloseacetatphthalat	62,63,64, 65,66,67
Hydroxypropylmethylcellulosephthalate	68,69,70
Methylcellulosephthalat	71
Carboxymethylethylcellulose	72,73
Ethylcarboxyethylcellulose	74
Acrylsäure/Methacrylsäure(ester)-Polymerisate und Copolymerisate	75,76,77, 78
Ethacrylat-Maleinsäureanhydrid-Copolymer	79
Maleinsäureanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer	80,81,82
Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate	83
2-Ethyl-hexyl-acrylat-maleinsäureanhydrid	84
Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer	85,86
Glutaminsäure/Glutaminsäureester-Copolymer	87
Carboxymethylethylcelluloseglycerinmonooctanoat	92
Celluloseacetatsuccinat	88
Methylcellulosesuccinat	89
Methylcellulosephthalatsuccinat	90
Ethylcellulosesuccinat	91
Polyvinylacetatphthalat	93,94
Stärkeacetatphthalat	95
Polyarginin	96

Tab. 2 Makromolekulare Filmbildner zur Herstellung magensaftresistenter Überzüge

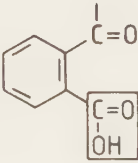
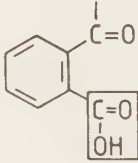
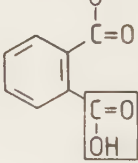
$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OR} \\ \quad \\ \text{---} \text{C} \quad \text{C} \text{---} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{OR} \end{array} \text{---} \text{O} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OR} \\ \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OR} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{---} \end{array} \right]_n$ R: $-\text{H}, -\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$  Celluloseacetat-phthalat	R: $-\text{H}, -\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$   Hydroxypropylmethylcellulose-phthalat
$-\text{CH}_3-\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \quad \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{O-R} \end{array} \right]_n$ R: $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}_3$ Poly(meth)acrylsäureester	$\left[\begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{H} \quad \text{R}_1 \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{R}_2 \quad \text{H} \quad \text{R}_2 \end{array} \right]_n$ R₁: $-\text{H}, -\text{CH}_3$ R₂: $-\text{COOH}, -\text{CH}_2\text{COOH}$ Crotonsäure-Vinylessigsäure-Copolymer

Abb. 2 Formelschemata magensaftresistenter Filmbildner

Hydroxypropylmethylcellulosephthalate (Abb. 2)

HPMCP wurde Ende der 60er Jahre erstmals zur Herstellung magensaftresistenter Überzüge beschrieben und hat seitdem weite Verbreitung erlangt. Für Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Lacke wird eine hohe Stabilität und günstige Elastizität geltend gemacht; außerdem sind Filmbildner mit unterschiedlichen Löse-pH-Werten verfügbar (70). So weist die Lacksubstanz HP 50 einen Löse-pH-Wert von 5,0, die Lacksubstanz HP 55 einen Löse-pH-Wert von 5,5 auf.

Partialester der Polyacrylsäure bzw. Polymethacrylsäure (Abb. 2)

Die Verbindungen sind ebenfalls in Form verschiedener Lacke mit unterschiedlichen Löse-pH-Werten zwischen pH 6,0 und pH 7,0 verfügbar. Diese Filmbildner gewinnen dadurch an Bedeutung, daß sie in Form vorgefertigter wäßriger Dispersionen erhältlich sind. Damit ist ein Verzicht auf organische Lösungsmittel möglich (78).

Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymer (Abb. 2)

Diese 1977 patentierte Lacksubstanz wird aus ammoniakalischen wäßrigen Lösungen aufgebracht (86). Der Löse-pH-Wert liegt bei pH 5,8.

Neuere Entwicklungen zur Herstellung magensaftresistenter Filme

Zur Anfertigung magensaftresistenter Überzüge sind außer Filmbildnern Lösungsmittel sowie weitere Zusätze wie Weichmacher, Farbpigmente und Talkum oder Magnesiumstearat als Trennmittel erforderlich, die Einfluß auf die Eigenschaften der Überzüge nehmen können (97-99).

Als Weichmacher finden lipophile Ester wie Diethylphthalat oder Dibutylphthalat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Glycerinester wie Triacetin, Diacetin sowie hydrophile Polyalkohole wie Propylenglykol, Glycerin oder Polyethylenglykole verschiedener Kettenlänge Anwendung.

Als Lösungsmittel werden in Abhängigkeit von der jeweiligen Lacksubstanz in der Regel verschiedene Lösungsmittelgemische eingesetzt (70,75,97,99). Für die häufig verwendeten Filmbildner Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowie für Poly(meth)acrylate können folgende Mischungen herangezogen werden:

Aceton : Isopropanol, meist 1 : 1 (102,105)

Ethylacetat : Isopropanol 1 : 1, 3 : 2, 2 : 3 (66,68,100,101)

Aceton : Ethanol in unterschiedlichen Mischungen (34,97,103)

Methylenchlorid - Ethanol- oder

Methylenchlorid-Isopropanol-Mischungen (70,104)

Die Überzugsrezepturen müssen für jedes spezielle Problem optimiert werden, auch können in Einzelfällen weitere Zusätze zu den Lacklösungen erforderlich werden. So können Zusätze lipophiler Fettsäuren die Wasserdurchlässigkeit der Filme verringern (137), zusätzliche Zwischenschichten mit nicht magensaftresistenten Filmen sind in der Lage die Tablettenhärte zu verbessern (138) oder eine Isolierung des Kerns vom magensaftresistenten Überzug zu bewirken (135).

Aus Gründen der Umweltbelastung und aus Sicherheitsgründen wird bei neueren Rezepturentwicklungen auf organische Lösungsmittel nach Möglichkeit verzichtet und ein lösungsmittelarmes oder rein wäßriges Überzugssystem bevorzugt (Tab. 3). Vor allem die Möglichkeit der Bildung wasserlöslicher Ammoniumsalze ist bei allen magensaftresistenten Lacken aufgrund ihres pH-abhängigen Löseverhaltens gegeben. Zur Erzielung einer guten Salzsäureresistenz ist dabei Voraussetzung, daß der Ammoniak nach dem Auftragen vollständig entfernt wird. Es besteht auch die Möglichkeit, Filmbildner in Natronlauge-lösungen aufzulösen und nach dem Aufbringen der Filme auf die Tabletten durch Behandlung mit Salzsäure die Säureresistenz auszubilden (114,115).

Recht weit verbreitet ist die Verwendung der fertig im Handel befindlichen wäßrigen Acrylharzdispersionen, die durch Emulsionspolymerisation hergestellt werden. Die Filmbildner liegen als kugelige Latexpartikel in Wasser dispergiert vor.

Anwendungsprinzip	Literatur
Dispergieren von HPMCP in Wasser/Alkohol-Mischungen	106
Lösungsmittelarme Überzugsemulsionen, z.B. bestehend aus Essigester, sek. Butanol, Butylglykol und 60% Wasser	107,108, 109
Bildung wasserlöslicher Ammoniumsalze der Filmbildner	86,109, 110
Dispergierung feinst disperser Filmbildner (10 μ m) in Wasser, gegebenenfalls unter Zusatz von Tensiden	70,111, 116
Verwendung vorgefertigter wäßriger Acrylharz-dispersionen (Latexdispersionen)	78,104, 112
Völlig lösungsmittelfreies Auftragen, indem flüssige Weichmacher aufgesprüht und pulverisierte Filmbildner aufgeblasen werden	113

Tab. 3 Möglichkeiten des Verzichtes auf organische Lösungsmittel bei der Herstellung magensaftresistenter Überzüge

Diese Dispersionen müssen vor der Anwendung lediglich verdünnt und mit Weichmachern und erforderlichenfalls Trennmitteln versetzt werden. Auch die Dispergierung mikronisierter Filmbildner in Wasser gewinnt zunehmend an Bedeutung. Inzwischen sind von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mikronisierte Qualitäten im Handel erhältlich. Zur Herstellung wäßriger Dispersionen mit Celluloseacetatphthalat eignen sich Sprühtrocknungsprodukte einer CAP-Tensid-Dispersion (142).

Grenzen der Verwendung wäßriger Überzugssysteme liegen bei wasserempfindlichen Tablettenkernen und Gelatine kapseln. Diese müssen zumindest mit einer aus organischer Lösung aufgetragenen Zwischenschicht isoliert werden.

Besonderheiten bei der Herstellung magensaftresistenter Kapseln

Neben einer Härtung der Kapseln mit Formaldehyd (119,120) oder Glutaraldehyd (121), die häufig zu schlechtem Löseverhalten im Darm führt, werden heute Überzugsverfahren angewandt (117-119).

Dabei können im Prinzip die gleichen organischen Lösungsmittelgemische wie bei der Herstellung von Dragees Anwendung finden, an die Überzüge sind aber erhöhte Anforderungen zu stellen.

Zur Verbesserung der Haftfähigkeit der Filme auf der Gelatinehülle der Kapseln werden Zusätze wie Paraffin, Stearinsäure (117,123) und Polyethylenglykole (70) zur Lacklösung empfohlen sowie Zwischenschichten aus Polyvinylpyrrolidonfilmen, die schon anteilsweise auch magensaftresistenten Filmbildner enthalten können. Zur Erzielung einer guten Dichtigkeit am Übergang vom Kapseloberteil zum Kapselunterteil bei Hartkapseln wird vorgeschlagen, größere Weichmachermengen als bei Dragees einzusetzen (117).

Eine einfache Möglichkeit zur Herstellung kleiner Mengen überzogener Kapseln bietet das Tauchverfahren. Dabei werden die Kapselhälften oder die schon fertig gefüllten Kapseln in Lösungen der Filmbildner mit Hilfe von Pinzetten eingetaucht und anschließend getrocknet (122). Eine weitere Möglichkeit, die vor allem zur Herstellung magensaftresistenter Weichgelatinekapseln genutzt wird, besteht im Zumischen der magensaftresistenten Lacksubstanz zur Gelatine, aus der die Kapseln geformt werden. So wird beispielsweise eine Mischung aus 1 Teil HPMCP und 4 Teilen Gelatine als Masse zur Formung magensaftresistenter Kapseln beschrieben (124,125).

Auf solche Weise vorgefertigte Hartkapseln müssen in der Regel nach dem Befüllen noch mit Lack versiegelt werden.

III. Spezielle Probleme magensaftresistenter Darreichungsformen

Aus verschiedenen Gründen müssen magensaftresistente Zubereitungen als problematische Arzneiformen angesehen werden. Häufig werden bei der Anwendung magensaftresistenter Präparate keine ausreichenden Blutspiegelwerte oder ungenügende therapeutische Wirksamkeit beobachtet (2,20,126,186). Bedingt sein kann dies durch nicht ausreichende Säureresistenz oder zu langsame Lösungsgeschwindigkeit im Dünndarm (5).

Bei der Anwendung magensaftresistent verarbeiteter Wirkstoffe müssen auch physiologische Schwankungen wie unterschiedliche Magen-pH-Werte und Magenverweilzeiten als Ursache von Therapieversagen bedacht werden (130).

Wenig Beachtung wurde bisher möglichen Veränderungen der Stabilität der Wirkstofffreisetzung bei der Lagerung der Präparate als Ursache von therapeutischen Problemen geschenkt, obwohl bereits erhebliche Verzögerungen der Zerfallszeit und der Wirkstofffreigaberate in vitro beobachtet wurden (2,129,130,139). In ähnlicher Weise können während der Lagerung die Resistenzzeiten gegenüber Magensalzsäure Veränderungen erfahren oder verloren gehen (130).

Über die Ursachen solcher Stabilitätsverluste ist sehr wenig bekannt. Bei Celluloseacetatphthalat-Überzügen ist beispielsweise eine chemische Zersetzung des Filmbildners bei Lagerung nachzuweisen (131). Es bestehen Vermutungen, daß solche Abbauvorgänge von in den Tabletten enthaltenen Arzneistoffen beeinflusst werden. So wurde bei Anwesenheit alkalischer Wirkstoffe eine raschere Hydrolyse von CAP festgestellt (134). Zur Vermeidung solcher Wechselwirkungen wird in neueren Patenten empfohlen, eine isolierende Filmschicht zwischen Kern und magensaftresistentem Lacküberzug aufzubringen (135).

Nicht nur ungenügende Säureresistenz, sondern auch eine schlechte Dichtigkeit der Überzüge kann zu Wirkstoffzersetzen im Drageekern führen. Modellversuche bei magensaftresistenten Dragees zeigten, daß während eines Resistenztests in 0,1 N Salzsäure das Drageegewicht deutlich zunahm. Dies wurde

als Eindringen von Säure in den Kern und ungenügende Dichtigkeit der Filme gewertet (132,133). Zur Verbesserung der Dichtigkeit ist es erforderlich Rezepturen zu optimieren (132) und gegebenenfalls lipophile Stoffe wie Stearinsäure dem Lack zuzusetzen (137).

Weitere Probleme und erhöhte Anforderungen an die Überzüge können sich bei der Herstellung magensaftresistenter Kapseln oder beim Überziehen kleiner unregelmäßiger Granulatpartikel ergeben.

IV. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte insbesondere das Stabilitätsproblem magensaftresistenter Überzüge bearbeitet werden. Dafür war es erforderlich, anhand einer möglichst großen Anzahl magensaftresistenter Fertigarzneimittel das Resistenz- und Zerfallsverhalten über längere Lagerungszeiträume zu verfolgen. Ziel sollte dabei sein, Aussagen über Einflüsse von Filmbildnern, von Arzneistoffen, von verschiedenen Verpackungsarten sowie von äußeren Einflüssen wie Lagertemperatur und Luftfeuchte auf die Lagerstabilität der Zubereitungen zu machen.

Mit Hilfe der Herstellung magensaftresistenter Arzneimittel sollten gezielt die Ursachen von Stabilitätsminderungen untersucht sowie Maßnahmen zur Verbesserung der Lagerstabilität ermittelt werden. Dabei waren insbesondere Einflüsse der Überzugsrezeptur wie beispielsweise der Lösungsmittelgemische und verschiedener Weichmacherzusätze auf das Lagerverhalten bei verschiedenen Lagertemperaturen von Interesse. Durch Überziehen wirkstoffhaltiger Tabletten sollte auch die Möglichkeit der Einflußnahme von Arzneistoffen im Kern auf den Überzug berücksichtigt werden.

Ursachen für Zerfallszeit-Veränderungen und Resistenzverluste bei magensaftresistenten Filmbildnern sollten bei magensaftresistenten Filmen näher untersucht werden. Dazu war es erforderlich, isolierte Filme herzustellen, unter verschiedenen Bedingungen zu lagern, und anschließend mit geeigneten Methoden auf chemische Zersetzungen zu untersuchen. Dabei sollten auch mögliche Einflüsse von Weichmachern auf die Lagerstabilität sowie mögliche physikalische Veränderungen der Filme erfaßt werden.

Ein weiteres Teilgebiet der Arbeit galt der Untersuchung der Säuredurchlässigkeit magensaftresistenter Filme. Dazu war es notwendig, die Säurepermeation an isolierten Filmen sowie bei magensaftresistenten Filmtabletten für die wichtigsten magensaftresistenten Filmbildner zu untersuchen. Zur Beurteilung der Durchlässigkeit von Filmtabletten wurden spezielle Test-

tabletten entwickelt, die es nach dem Überziehen und Behandeln mit Salzsäure erlauben, eingedrungene Salzsäure analytisch zu erfassen.

Zur Untersuchung des in vivo-Verhaltens magensaftresistenter Zubereitungen war ferner ein Testsystem zu entwickeln, welches auch vergleichende Beurteilungen von in vitro- und in vivo-Untersuchungen erlaubt.

Die Testtablette sollte dazu einen Arzneistoff enthalten, der gut im Harn nachweisbar ist und aus dessen Auftreten und Konzentration im Harn Rückschlüsse auf das Verhalten des magensaftresistenten Überzuges möglich werden.

Ferner sollten in vitro-Testmethoden für magensaftresistente Darreichungsformen verglichen und beurteilt werden.

B. E r g e b n i s s e d e r U n t e r s u c h u n g e n

I. Untersuchungen zur Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel

Die magensaftresistente Verarbeitung von Arzneistoffen in Darreichungsformen hat heute einen festen Platz in der Herstellung von Arzneimitteln.

Obwohl Fertigarzneimittel Stabilitätsanforderungen von 3 bis 5 Jahren genügen müssen, liegen über das Stabilitätsverhalten magensaftresistenter Präparate wenig Untersuchungen vor. In ersten Untersuchungen im Arbeitskreis von Prof. Thoma wurde bei einer kleineren Anzahl ausgewählter Fertigarzneimittel, die 2 Jahre bei 20°C und 40°C gelagert wurden, festgestellt, daß nicht selten Resistenzverluste oder ungenügende Zerfallseigenschaften während der Lagerzeit auftreten (140,147).

In der vorliegenden Untersuchung sollte zunächst an einer großen Zahl von Fertigarzneimitteln festgestellt werden, ob Magensaftresistenz vorliegt. Die magensaftresistenten Präparate sollten in Stabilitätsuntersuchungen einbezogen werden. Dabei sollten verschiedene Einflüsse auf die Lagerstabilität untersucht werden, beispielsweise Einflüsse verschiedener magensaftresistenter Filmbildner, Einflüsse von Arzneistoffen und Einflüsse verschiedener Arzneiformen.

Um in angemessenen Zeiträumen Aussagen machen zu können, wurden die Präparate bei einer Belastungstemperatur von 30°C gelagert. Bei diesen Lagerbedingungen ist eine zwei- bis dreifache Beschleunigung von Alterungsvorgängen wahrscheinlich.

Ausgewählte Präparate wurden zudem besonderen Lagerbedingungen ausgesetzt. Unter anderem sollten der Einfluß erhöhter Luftfeuchte sowie Einflüsse der Verpackung auf die Lagerstabilität festgestellt werden.

1. Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel

Aus der Roten Liste 1981 (143) wurden 250 Fertigarzneimittel ausgewählt, deren magensaftresistente Verarbeitung deklariert war oder aufgrund der Inhaltsstoffe nahe lag. In orientierenden Zerfallsuntersuchungen (0,1 N Salzsäure, 1 Stunde, 37°C) wurde festgestellt, daß bei insgesamt 181 Präparaten Magensaftresistenz wahrscheinlich war. Diese Präparate wurden nach den Angaben der Ph. Eur. auf ihr Resistenz- und Zerfallsverhalten untersucht, wobei die Zerfallszeit von jeweils 6 Formlingen bestimmt und daraus der Mittelwert errechnet wurde.

Häufigkeit verschiedener Wirkstoffe

Wie aus Tab. 4 hervorgeht, waren magensäureinstabile Wirkstoffe wie Pankreatin oder Herzglycoside häufig magensaftresistent verarbeitet. Daneben bilden Präparate mit magenreizenden Wirkstoffen wie Phenylbutazon, Mineralsalzen sowie mit Valproinsäure eine wichtige Gruppe. Weitere Gründe für die magensaftresistente Umhüllung einzelner Wirkstoffe liegen in einer gezielten Freisetzung und einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration im Darm. Eine solche Verzögerung der Wirkstoff-Freisetzung ist beispielsweise bei einigen Antibiotika sowie bei Laxantien erwünscht.

Häufigkeit verschiedener Arzneiformen

Wie Abb. 3 zeigt, waren vor allem magensaftresistente Drageepräparate, die neben dem magensaftresistenten Überzug noch einen Drageeüberzug aufweisen, häufig. Bei etwa 30% der untersuchten Präparate handelte es sich um Filmtabletten, die von den Herstellern auch als Lacktabletten oder Filmdragees bezeichnet werden, während magensaftresistente Kapseln seltener vorkamen.

Die magensaftresistente Verarbeitung war lediglich bei 60% der untersuchten 181 Präparate deklariert.

Bei der Verpackung überwogen Einzelpackungen, meist in Form transparenter Blister, 45% der Präparate waren in Sammelpackungen wie z.B. Braunglasgefäßen verpackt.

Arzneistoffe	Anzahl	Arzneistoffe	Anzahl
Pankreatin	44	Asparaginsäuresalze	2
Proteolytische Enzyme	6	Diphenhydramin	3
Herzglycoside	23	Sulfonamide	2
Theophyllin/Derivate	5	Isonicotinsäure- hydrazid	2
Phenylbutazon/ Derivate	26	Glucosaminsulfat	2
Bisacodyl	14	Diclofenac	1
Valproinsäure	10	Natamycin	1
Terpene	7	Chloralhydrat	1
Natrium/Kalium/ Magnesiumsalze	14	Isothipendyl	1
Calcium/Eisen/Mangan- salze	8	Amitryptilin	1
Diverse Pflanzen- extrakte	9	Corticoide	1
		Chinidinsulfat	1
		Hydrochlorothiazid	1

Tab. 4 Häufigkeit verschiedener Wirkstoffe in 181 unter-
suchten magensaftresistenten Fertigarzneimitteln

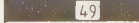
Magensaftresistente Fertigarzneimittel	Anzahl %										
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
Gesamtzahl											181
Dragees											106
Filmtabletten											49
Kapseln											25

Abb. 3 Häufigkeit verschiedener Arzneiformen bei 181 unter-
suchten magensaftresistenten Fertigarzneimitteln

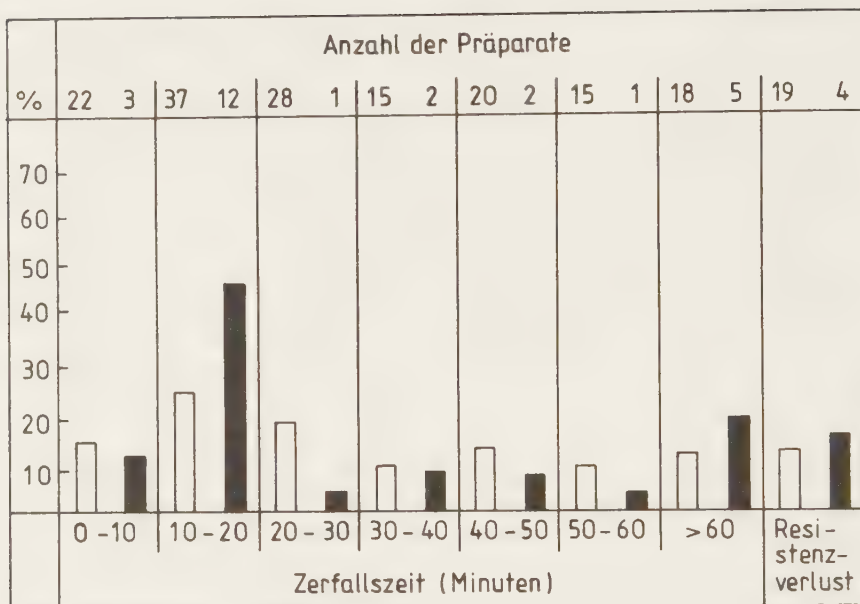


Abb. 4 Zerfallszeiten und Resistenzverhalten magensaft-resistenter Fertigarzneimittel

□ magensaftresistente Drageepräparate n = 155

■ magensaftresistente Kapselpräparate n = 26

Resistenz- und Zerfallsverhalten

Aus Abb. 4 geht hervor, daß ein Teil der vom Hersteller bezogenen Fertigarzneimittel nicht den Anforderungen des Arzneibuchs entsprach.

12% der Drageepräparate und 18% der Kapselpräparate waren nicht ausreichend säureresistent und wiesen nach dem Resistenztest deutliche Auflösungserscheinungen oder Risse im Filmüberzug auf.

Etwa 14% der Präparate erfüllten nicht die Forderung nach Zerfall innerhalb von 60 Minuten in Phosphatpuffer pH 6,8.

Innerhalb des geforderten Grenzwertes von 60 Minuten wiesen die restlichen Präparate unterschiedliche Zerfallszeiten auf,

wobei etwa die Hälfte aller Fertigarzneimittel schon innerhalb 20 Minuten zerfiel.

Entgegen Untersuchungen, in denen magensaftresistente Zubereitungen positiv beurteilt werden (27,144), traten bei etwa 25% der von uns insgesamt untersuchten Fertigarzneimittel Mängel auf, d.h. Säureresistenz oder Zerfall waren innerhalb der vom Arzneibuch festgesetzten Grenzen nicht gegeben. Kapselpräparate wiesen im Vergleich zu Tablettenpräparaten einen größeren Anteil solcher Mängel auf.

2. Einfluß der Lagerzeit und Lagertemperatur auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel

Die untersuchten magensaftresistenten Fertigarzneimittel wurden bei einer Belastungstemperatur von 30°C gelagert. Nach 6, 12, 24 und 36 Monaten wurden jeweils Resistenz- und Zerfallstests durchgeführt. Arzneimittel, welche bei dieser Temperaturbelastung erhebliche Mängel an Resistenz- und Zerfallsstabilität aufwiesen, wurden zusätzlich bei 25°C gelagert.

Wie aus Abb. 5 hervorgeht, trat mit zunehmender Lagerdauer ein deutlicher Anstieg der Anzahl nicht resistenter Präparate ein. Während zu Beginn der Untersuchungen etwa 12% der Präparate nicht säureresistent waren, führte eine Lagerzeit von 3 Jahren bei 30°C bei der Hälfte der untersuchten Präparate zum Verlust der Säureschutzfunktion des Überzuges. Als Resistenzverlust wurde dabei vorzeitiges Auflösen, Aufreißen oder Aufplatzen des Films eines oder mehrerer Formlinge gewertet.

Wie Abb. 6 zeigt, veränderten sich während der Lagerzeit auch die Zerfallszeiten. Während kurze Zerfallszeiten zwischen 1 und 30 Minuten immer seltener beobachtet werden konnten, stieg die Anzahl der Fertigarzneimittel, die nicht mehr innerhalb des vorgesehenen Grenzwertes von 60 Minuten zerfielen, von 12 auf über 30% an.

Verfolgt man die Veränderungen der Zerfallszeiten innerhalb der Zerfallsgrenze von 60 Minuten, so kann man feststellen,

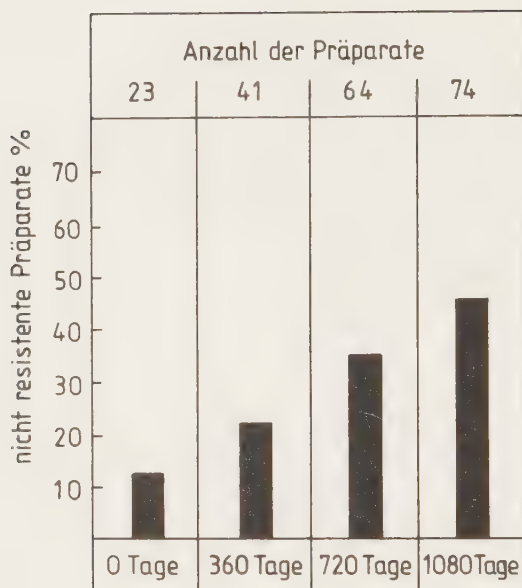


Abb. 5 Einfluß der Lagerdauer auf das Resistenzverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel bei Lagerung bei der Belastungstemperatur von 30°C (n = 181 Präparate)

daß die Zahl der in der gleichen Zeit zerfallenden Präparate laufend abnahm. Dabei trat sowohl eine Beschleunigung des Zerfalls bei etwa 14% der Präparate als auch eine Zerfallsverzögerung bei 23% der Präparate innerhalb von 3 Jahren ein.

Die Abb. 7 zeigt anhand einiger ausgewählter Beispiele, welche Verhaltensmuster bei der Lagerung der Präparate beobachtet wurden. Neben Präparaten, die über 3 Jahre unveränderte Zerfallszeiten aufwiesen (Präparat 2), war in einigen Fällen eine ständige Abnahme der Zerfallszeit festzustellen (Präparat 1). Bei Präparat 65 führte diese Zerfallszeitabnahme zu völligem Auflösen im Resistenztest nach 2-jähriger Lagerzeit.

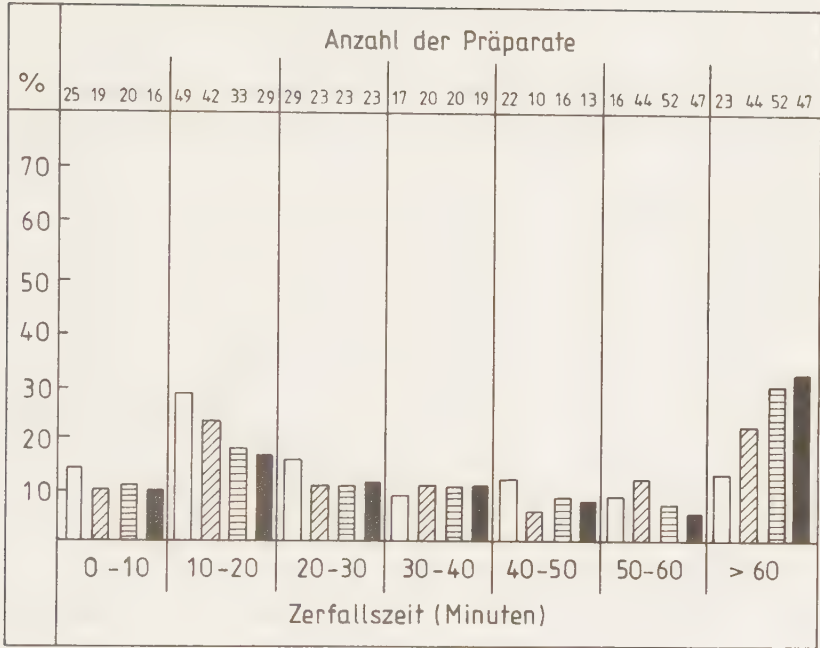


Abb. 6 Einfluß der Lagerdauer auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel bei Lagerung bei der Belastungstemperatur von 30°C (n = 181 Präparate)

- ☐ Werte bei Beginn der Einlagerung
- ☒ Werte nach 1 Jahr Lagerung
- ☒ Werte nach 2 Jahren Lagerung
- ☒ Werte nach 3 Jahren Lagerung

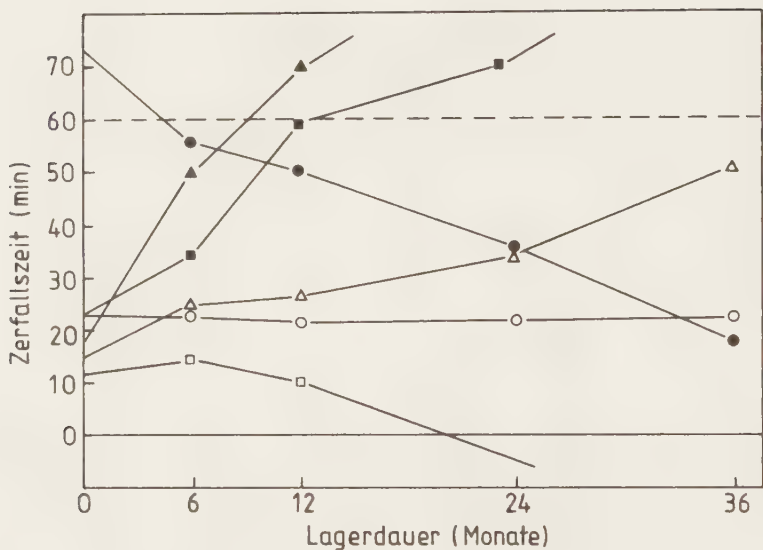


Abb. 7 Einfluß der Lagerdauer auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel bei Lagerung bei 30°C

- | | |
|-----------------|-----------------|
| -●- Präparat 1 | -△- Präparat 32 |
| -○- Präparat 2 | -■- Präparat 46 |
| -▲- Präparat 11 | -□- Präparat 65 |

Häufiger wurden Zerfallszeitanstiege registriert (Präparat 32), die in vielen Fällen auch zu Zerfallszeiten von über 60 Minuten führten (Präparat 46 und 11). Bei Präparat 46 traten zusätzlich noch Formlinge auf, die den Resistenztest nicht erfüllten.

Wie Abb. 8 zeigt, besteht bei einer Temperaturerhöhung von 25°C auf 30°C eine erhebliche Einbuße an Lagerstabilität. Auch nach 2-jähriger Lagerung bei 25°C traten Überschreitungen der Zerfallszeit von 50 Minuten wesentlich seltener auf als bei der Lagerung bei 30°C. Unterschreitungen des Resistenzwertes von 2 Stunden im künstlichen Magensaft waren bei einer Lagertemperatur von 25°C nur bei 40% der untersuchten

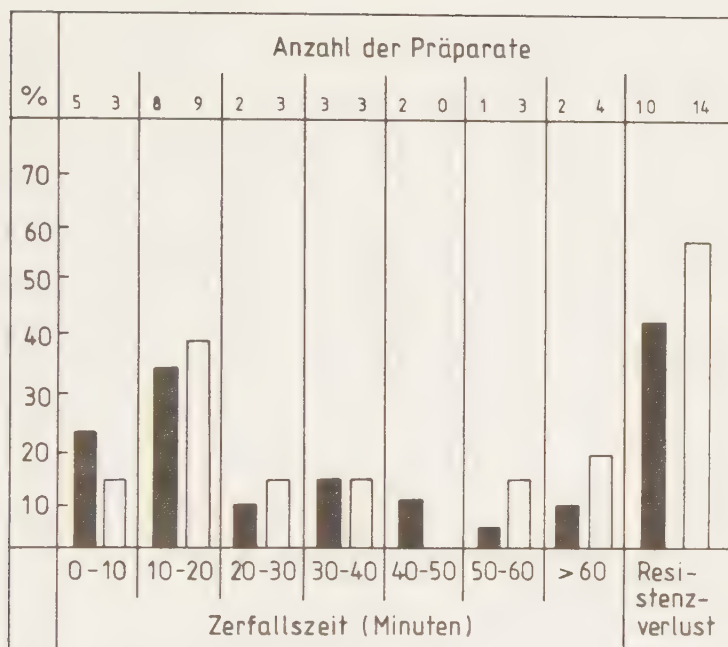


Abb. 8 Einfluß der Lagertemperatur auf das Zerfalls- und Resistenzverhalten magensaftresistenter Fertig-
arzneimittel bei einer Lagerdauer von 2 Jahren
(n = 23 Präparate)

■ Werte nach 2 Jahren Lagerung bei 25°C

□ Werte nach 2 Jahren Lagerung bei 30°C

Präparate, bei Einlagerung bei 30°C jedoch bei 60% der Präparate zu verzeichnen. Unterschreitungen des Resistenzwertes bei 25°C waren insbesondere bei magensaftresistenten Kapselpräparaten nachweisbar (6 von 10 Präparaten waren nicht ausreichend resistent).

3. Langzeitlagerung ausgewählter magensaftresistenter Fertigarzneimittel

Ausgewählte magensaftresistente Fertigärzneimittel der Herstellungsjahre 1977/78 wurden bei 20°C und 40°C gelagert und nach 1 Jahr sowie nach 3, 4 und 5 Jahren untersucht.

Ziel der Untersuchungen war es, das Stabilitätsverhalten der Präparate bei starker Belastung und langer Lagerzeit zu untersuchen, sowie zu prüfen, ob durch Lagerung bei höherer Temperaturbelastung Vorhersagen auf das Verhalten bei Raumtemperaturen möglich sind.

Es wurde festgestellt, daß nach 5 Jahren Lagerzeit die Zerfallszeiten der bei 20°C gelagerten Präparate nahezu identisch waren mit denen der bei 40°C eingelagerten. In beiden Fällen zerfielen lediglich 2 der 21 untersuchten Präparate innerhalb von 10 Minuten, etwa 30% der Präparate wiesen Zerfallszeiten von über 60 Minuten auf.

Resistenzprobleme traten bei höherer Temperatur ausgeprägter in Erscheinung. So waren 60% der bei 40°C gelagerten Präparate nicht säureresistent, bei 20°C traten im gleichen Zeitraum von 5 Jahren lediglich bei 40% der Präparate solche Mängel auf. Insgesamt entsprachen nach 5 Jahren Lagerzeit bei 20°C 70% der Präparate nicht mehr den Anforderungen des Arzneibuches. Auf beobachtete Veränderungen des Zerfallsverhaltens bei den beiden Lagertemperaturen soll anhand folgender Beispiele näher eingegangen werden.

Aus Abb. 9 geht hervor, daß in der Regel eine Lagerung bei 40°C rasch zu Stabilitätsminderungen führte, während für eine Lagerung bei 20°C solche Veränderungen erst nach längerer Lagerdauer beobachtet werden konnten. So zeigte Präparat 81 bei 20°C einen gegenüber der Lagerung bei 40°C verzögerten Zerfallszeitanstieg. Präparat 172, das nach 2 Jahren Lagerung bei 40°C nicht mehr innerhalb der 60-Minuten-Grenze des Arzneibuches zerfiel, wies erst nach 5 Jahren Lagerung bei 20°C Zerfallszeiten von über 60 Minuten auf. Außerdem wurden bei beiden Lagerbedingungen nach 5 Jahren Lagerzeit bei Präparat 172 Resistenzmängel beobachtet. 3 der untersuchten 21 Präparate

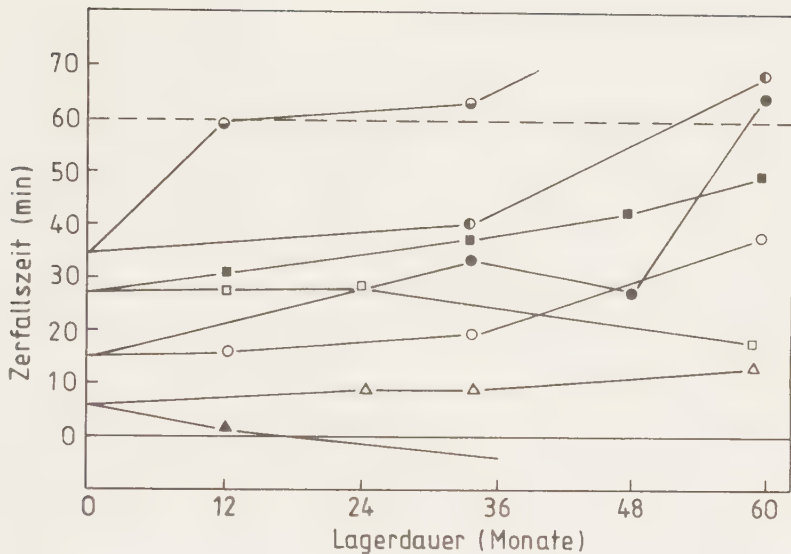


Abb. 9 Einfluß von Lagerdauer und Lagertemperatur auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel

Präparat 81 Präparat 160 Präparat 43 Präparat 172
 -○- 20°C -△- 20°C -□- 20°C -◊- 20°C
 -●- 40°C -▲- 40°C -■- 40°C -◐- 40°C

zeigten bereits nach kurzer Lagerzeit Zerfallszeiten von über 70 Minuten. Bei 40°C Lagertemperatur traten bei weiterer Lagerung Resistenzverluste auf. Bei 20°C wurden nach 5 Jahren zwar ebenfalls hohe Zerfallszeiten jedoch keine Resistenzmängel gefunden.

Etwa 25% der Präparate zeigten bei 40°C ein völlig anderes Verhalten als bei 20°C. So trat bei Präparat 160 bei 40°C nach kurzer Lagerzeit Resistenzverlust ein, bei 20°C stieg abweichend davon die Zerfallszeit an. Bei Präparat 43 stieg die Zerfallszeit bei 40°C an, fiel jedoch bei 20°C ab.

4. Diskussion der Ergebnisse

Untersuchungen zur Lagerstabilität magensaftresistenter Zubereitungen kommen häufig zu positiven Ergebnissen (27,136,149), wobei in der Regel die Einlagerung auf 1 Jahr bei Raumtemperatur beschränkt worden war. Im Gegensatz dazu konnten bei Lagerzeiten von zwei Jahren bzw. höheren Lagertemperaturen in Einzelfällen Instabilitäten nachgewiesen werden (152,154). Dies steht im Einklang mit vorliegenden Untersuchungen, sowie mit früheren Befunden unseres Arbeitskreises bei magensaftresistenten Fertigarzneimitteln (130,140).

Diese Ergebnisse belegen dabei, daß kurze Lagerzeiten wenig aussagekräftig sind. Auch bei Berücksichtigung der Laufzeiten von Fertigarzneimitteln erschien es daher notwendig, die Stabilitätsuntersuchungen auf 3 bzw. 5 Jahre auszudehnen.

Aus den vorliegenden Befunden der Untersuchungen von 181 Fertigarzneimitteln über einen Lagerzeitraum von 3 Jahren bei einer Belastungstemperatur von 30°C läßt sich ableiten, daß erst während längerer Lagerzeiten deutliche Stabilitätsminderungen eintraten, während zu Beginn der Untersuchungen die Mehrzahl der Präparate die Anforderungen des Arzneibuches erfüllte.

Die beobachteten Stabilitätsverluste verlaufen sehr unterschiedlich: Während Zerfallszeitabnahmen oder Zerfallszeitverzögerungen innerhalb gewisser Grenzen tolerierbar erscheinen und teilweise im Schwankungsbereich der Messungen liegen, lassen deutliche Anstiege der Zerfallszeiten auch Änderungen der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes erwarten. Am häufigsten waren Resistenzverluste festzustellen, d.h. Verluste der Schutzfunktion des magensaftresistenten Überzuges, die im wesentlichen auf zwei Ursachen zurückgeführt werden können: Mit zunehmender Lagerzeit löst sich der Überzug schon im sauren pH-Milieu auf, d.h. der Löse-pH-Wert der Lacksubstanz sinkt ab.

In anderen beobachteten Fällen wird der Überzug vollkommen unlöslich, versprödet dabei und reißt deshalb ohne gelöst zu werden vorzeitig auf.

Folgende Schlußfolgerungen lassen sich aus den Befunden der Langzeitlagerung von 20 ausgewählten Präparaten über 5 Jahre ableiten:

Bei Erniedrigung der Lagertemperatur von 40°C auf 20°C können Stabilitätsverluste vermieden bzw. zeitlich verzögert werden. In vielen Fällen kann daher eine Begrenzung der Lagertemperatur von Vorteil sein. Eine Begrenzung der Laufzeit magensaft-resistenter Fertigarzneimittel ist durch die Angabe von Verfalldaten gegeben und erscheint ebenfalls als notwendig.

Entgegen Literaturangaben (136) ist es nicht möglich, aus beschleunigten Haltbarkeitstests bei höheren Temperaturen sichere Aussagen abzuleiten, da bei unterschiedlichen Lagertemperaturen auch verschiedenartige Auswirkungen der Instabilitäten auftreten können.

Es besteht aber eine Möglichkeit, tendenziell Aussagen zu machen. So konnte festgestellt werden, daß hinsichtlich des Resistenz- und Zerfallsverhaltens Präparate, welche sich bei 1-jähriger Lagerung bei 40°C als stabil erwiesen, dieses Stabilitätsverhalten auch nach 5 Jahren Lagerzeit bei 20°C zeigten.

Falls bei beiden Lagerbedingungen Zerfallszeitverzögerungen auftraten, so wurde durch eine Erhöhung der Lagertemperatur von 20°C auf 40°C dieses Verhalten um den Faktor 3 bis 4 beschleunigt.

5. Lagerstabilität magensaftresistenter Hart- und Weichgelatine kapseln sowie magensaftresistenter Dragees

Besonderheiten bei Hart- und Weichgelatine kapseln

Beim Vergleich der Lagerstabilität magensaftresistenter Kapseln mit Filmpillen und Dragees waren deutliche Unterschiede festzustellen.

Bei Kapselpräparaten traten häufiger Resistenzverluste auf (Abb. 10). Nach 3 Jahren waren bei 80% der Präparate nach der 2-stündigen Behandlung mit Salzsäure Beschädigungen der Überzüge festzustellen. Solche Beschädigungen traten bei Weichgelatine kapseln insbesondere im Bereich der Nähte in Erscheinung. Bei der Belastungstemperatur von 30°C nahm während der Lagerung auch die Anzahl der Kapselpräparate mit Zerfallszeiten über 60 Minuten zu, wobei nicht selten bei einem Präparat lagerungsbedingte Resistenz- und Zerfallsprobleme zu beobachten waren. Typisch für Kapseln waren in diesem Zusammenhang auch kurze Zerfallszeiten insbesondere bei nichtgelagerten Präparaten. So waren zu Beginn der Untersuchungen 70% der 26 untersuchten Präparate innerhalb 20 Minuten zerfallen.

Besonderheiten bei Dragees

Die Form von Dragees kann die Lagerstabilität magensaftresistenter Zubereitungen beeinflussen.

In der Regel werden zur Dragierung drageegewölbte Formlinge verwendet. Hohe Wirkstoffdosierungen können aber Preßlinge mit hohen Stegen und geringer Wölbung notwendig machen. Bei 26 von insgesamt 155 Drageepreparaten lagen solche Preßlinge vor. Da unter diesen Präparaten die Zahl der für die Stabilität magensaftresistenter Zubereitungen ungünstigen Wirkstoffe nur durchschnittlich war, muß eine Auswirkung der Drageeform in Betracht gezogen werden. Wie Abb. 11 zeigt, traten bei Verarbeitung dieser Preßlingen viel häufiger Resistenzverluste auf.

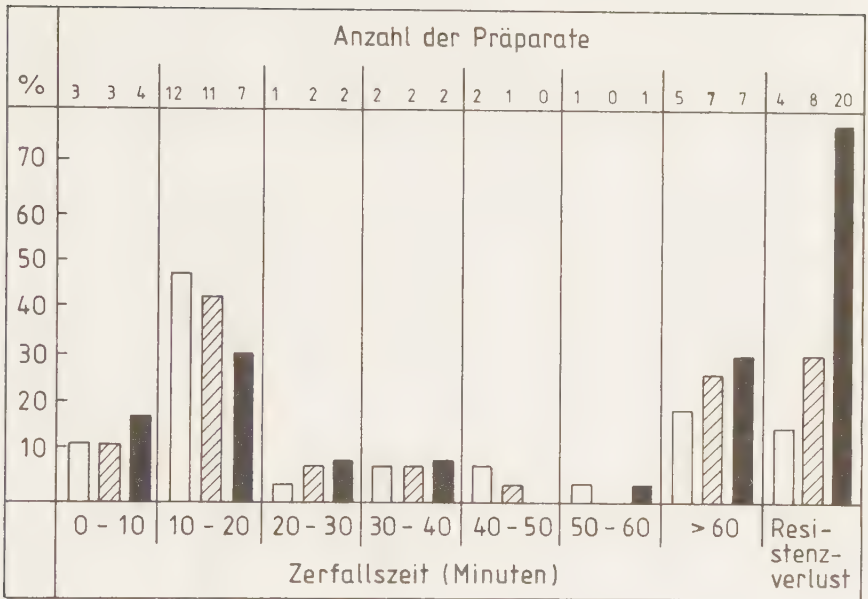


Abb. 10 Einfluß der Lagerzeit auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Kapselpräparate bei einer Belastungstemperatur von 30°C (n = 26 Präparate)

- Werte bei Beginn der Einlagerung
- Werte nach 1 Jahr Lagerung
- Werte nach 3 Jahren Lagerung

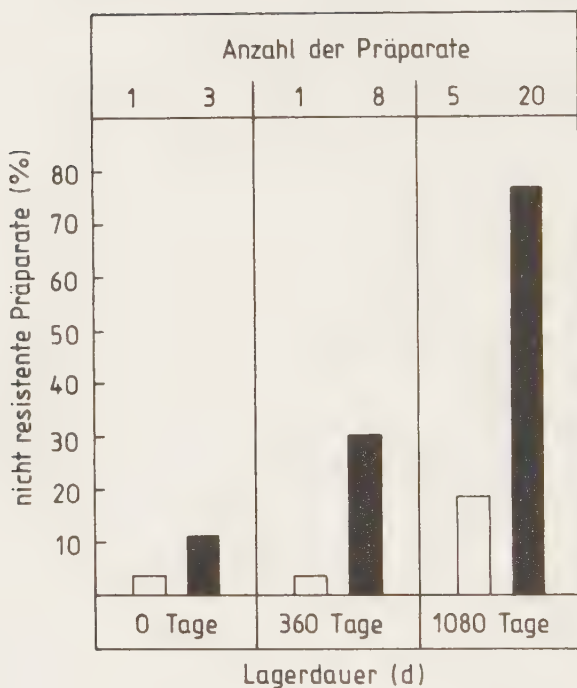


Abb. 11 Einfluß der Lagerdauer und der Drageeform auf das Resistenzverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel bei einer Belastungstemperatur von 30°C

- drageegewölbte Form, niedriger Steg (n = 26 Präparate)
- Dragees mit hohem Steg (n = 26 Präparate)

Nach 3 Jahren Lagerung bei der Belastungstemperatur von 30°C waren von 26 Fertigarzneimitteln mit hohem Steg der Formlinge 20 nicht mehr säureresistent. In einer Kontrollgruppe von 26 stark gewölbten Dragees wiesen lediglich 5 Präparate Resistenzmängel auf.

6. Einfluß der Filmbildner auf die Lagerstabilität

Bei 70 der 181 untersuchten Fertigarzneimittel wurde durch Isolierung und infrarotspektroskopische Identifizierung nach Thoma und Heckenmüller (140) der magensaftresistente Filmbildner bestimmt.

Wie die Ergebnisse zeigen, bestehen Unterschiede in der Lagerfähigkeit in Abhängigkeit vom Filmbildner.

Celluloseacetatphthalat (CAP)

Bei 32 der untersuchten Präparate konnte Celluloseacetatphthalat als Filmbildner identifiziert werden.

Bei dieser Präparategruppe traten während der Lagerung häufiger Resistenzverluste sowie Zerfallszeitverzögerungen auf.

Resistenzverluste, die zu Beginn der Einlagerung nur bei einem Präparat aufgetreten waren, wurden nach 3 Jahren bei etwa 45% der 32 Präparate gefunden.

Während zu Beginn der Einlagerung 23 Präparate Zerfallszeiten unter 20 Minuten aufwiesen, ging diese Zahl nach einem Jahr auf 15, nach 3 Jahren Lagerung auf 12 Präparate zurück. Im gleichen Zeitraum stieg bei der Belastungstemperatur von 30°C die Anzahl der Präparate, die nicht innerhalb der vom Arzneibuch vorgegebenen Zerfallszeitgrenze von 60 Minuten zerfielen, von 5 auf 25% an.

Diese Tendenz soll an folgenden Präparatebeispielen veranschaulicht werden (Abb. 12):

Die Präparate 5 und 172 zeigten raschen Zerfallszeitanstieg und entsprachen nach 2 Jahren Lagerzeit nicht mehr den Anforderungen. Die Präparate 8 und 168 wiesen lediglich einen schwach ausgeprägten Anstieg der Zerfallszeit auf, während Präparat 16 über die gesamte Lagerzeit stabile Zerfallszeiten aufwies. Einzelne Formlinge bei den Präparaten 168 und 172 waren nach 3 Jahren nicht mehr säureresistent.

Auch für Präparat 16 mußte nach 2 und 3 Jahren eine eingeschränkte Säureresistenz angenommen werden. Die Überzüge waren nach der Säurebehandlung zwar unbeschädigt, die Dragees jedoch stark aufgequollen.

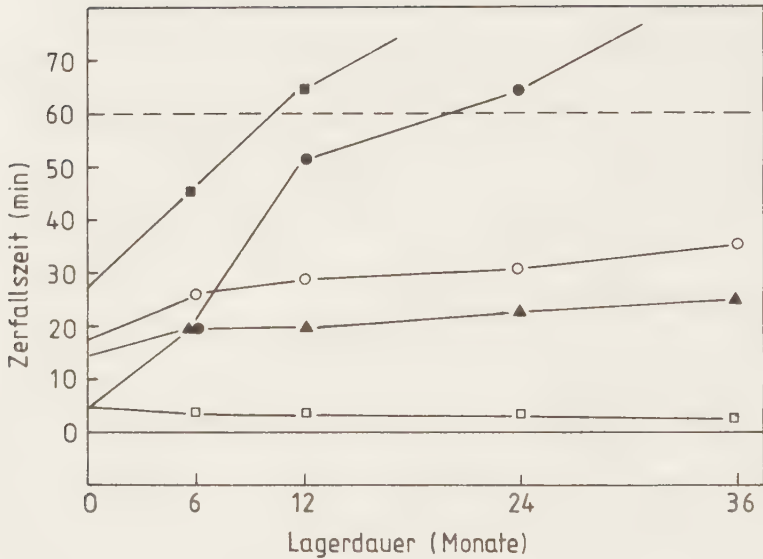


Abb. 12 Einfluß der Lagerdauer auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Fertigarzneimittel mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen bei einer Belastungstemperatur von 30°C

—●— Präparat 5 —□— Präparat 16 —○— Präparat 168
—▲— Präparat 8 —■— Präparat 172

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP)

Bei Präparaten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalaten als magensaftresistentem Überzug waren Zerfallszeitzunahmen selten. Etwa 70% der Präparate wiesen während der gesamten Lagerdauer Zerfallszeiten unter 20 Minuten auf. Eine Zerfallszeit über 60 Minuten trat lediglich bei einem der 19 Präparate in Erscheinung.

Wesentliches Stabilitätsproblem bei Präparaten mit diesem Überzug waren Resistenzmängel: Während zu Beginn der Untersuchungen 10% der Präparate, nach einem Jahr Lagerzeit bereits 35% nicht mehr resistent waren, war nach 3 Jahren Lager-

zeit bei einer Belastungstemperatur von 30°C bei 55% der 19 Präparate ein Unterschreiten der Resistenzzeit von 2 Stunden festzustellen. Zu der Häufigkeit von Resistenzverlusten hat die Zahl von 9 Kapselzubereitungen unter den 19 überprüften Präparaten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat beige-tragen.

Diese Tendenzen sollen an folgenden Beispielen veranschaulicht werden (Abb. 13):

Während die Kapselpräparate 6, 95 und 181 im Laufe der Lagerung ihre Säureresistenz verloren (letzte überprüfbare Zerfallszeit nach 12 bzw. 24 Monaten), wiesen Filmtabletten (Präparate 18 und 160) während der gesamten Lagerzeit nahezu unveränderte Zerfallszeiten auf. Bei Präparat 160 traten allerdings nach 2 Jahren Lagerdauer bei einzelnen Filmtabletten Resistenzmängel in Erscheinung.

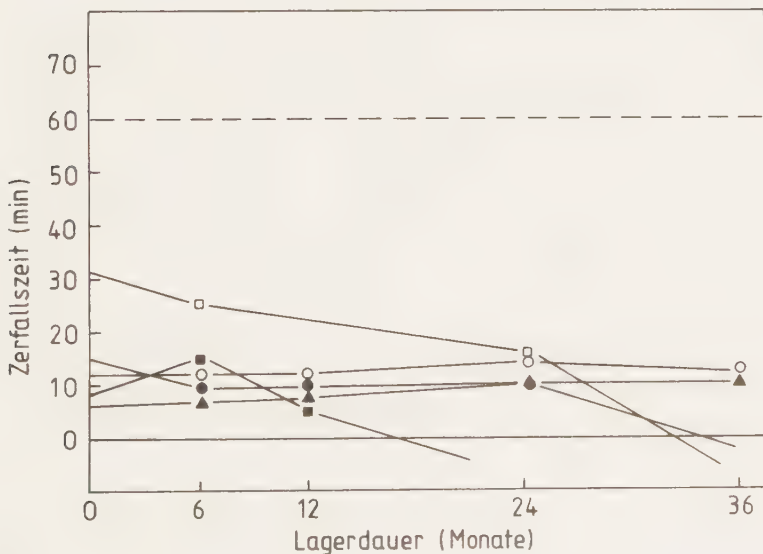


Abb. 13 Einfluß der Lagerdauer auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Fertigarzneimittel mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen bei einer Belastungstemperatur von 30°C

—●— Präparat 6 —▲— Präparat 18 —■— Präparat 181
—□— Präparat 95 —○— Präparat 160

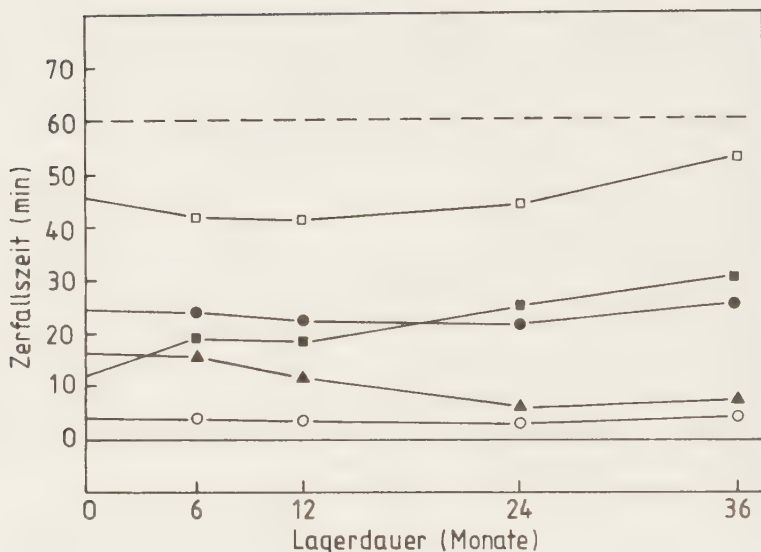


Abb. 14 Einfluß der Lagerdauer auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Fertigarzneimittel mit Poly(meth)acrylsäureester-Überzügen bei einer Belastungstemperatur von 30°C

-●- Präparat 2 -■- Präparat 138 -▲- Präparat 19
-○- Präparat 107 -□- Präparat 43

Poly(meth)acrylsäureester

Die insgesamt 10 Präparate mit Polymethacrylat-Überzügen wiesen unter den Belastungsbedingungen der Untersuchungen gute Lagerstabilität auf.

6 dieser Präparate zerfielen auch nach 3 Jahren Lagerung bei 30°C schon innerhalb von 20 Minuten, lediglich bei 2 Präparaten traten Zerfallszeitverzögerungen während der Lagerung ein, wobei die Zerfallsgrenze des Arzneibuches von 60 Minuten nicht überschritten wurde.

3 Präparate waren nach 3 Jahren nicht mehr säureresistent. Diese Tendenzen sollen an folgenden Beispielen erläutert werden (Abb. 14):

Die Zerfallszeiten der Präparate 2 und 107 waren nach 3 Jahren mit den Eingangswerten identisch. Bei den Präparaten 43 und 138 kam es zu einem geringfügigen Anstieg der Zerfallszeiten. Bei Präparat 19 sank die Zerfallszeit während der Lagerung etwas ab, nach 2 Jahren waren bei einzelnen Formlingen Verluste der Säureresistenz festzustellen.

Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymer

Bei 2 Präparaten wurde als magensaftresistenter Überzug ein Copolymerisat aus Crotonsäure und Vinylelessigsäure ermittelt.

Da die beiden Präparate sehr unterschiedliche Resistenz- und Zerfallseigenschaften aufwiesen, sind Aussagen über charakteristische Beeinflussungen der Lagerstabilität dieses Filmbildners nicht möglich. Während Präparat 91 über 2 Jahre unveränderte Eigenschaften aufwies, traten bei Präparat 90 ein rascher Anstieg der Zerfallszeit über 60 Minuten sowie nach 12 Monaten erste Resistenzmängel auf (Abb. 15).

Schellack

Die Präparate 17 und 38, die mit Schellack überzogen waren, erfüllten bereits nach 6 Monaten Lagerzeit bei 30°C infolge Zerfallszeitverlängerung nicht mehr die Anforderungen des Arzneibuches (Abb. 15). Zusätzlich traten bei Präparat 38 nach dem Resistenztest Risse im Überzug auf. Bei Präparat 77 war nur ein geringfügiger Anstieg der Zerfallszeit bei der Lagerung zu beobachten. Einzelne Dragees erwiesen sich aber bereits zu Beginn der Untersuchungen als nicht resistent.

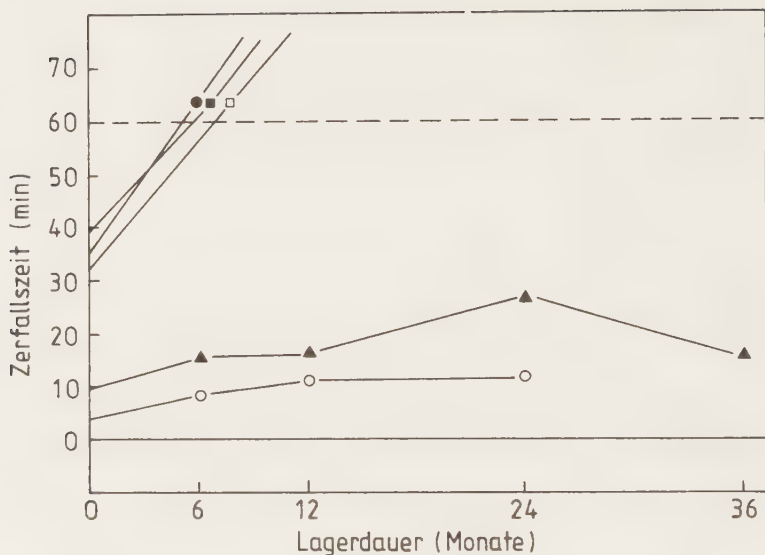


Abb. 15 Einfluß der Lagerdauer auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Fertigarzneimittel mit Überzügen aus Schellack und Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymerisat bei einer Belastungstemperatur von 30°C

- Präparat 90 (Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymer)
- o- Präparat 91 (Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymer)
- Präparat 38 (Schellack)
- Präparat 17 (Schellack)
- ▲- Präparat 77 (Schellack)

7. Einfluß von Arzneistoffen auf die Lagerstabilität

Bereits bei der Eingangsuntersuchung der magensaftresistenten Fertigarzneimittel fiel das gehäufte Auftreten von Mängeln bei Präparaten mit bestimmten Inhaltsstoffen wie Pankreatin auf.

Die Untersuchung der Beziehungen zwischen Veränderungen der Lagerstabilität und enthaltenen Arzneistoffen brachten folgende Ergebnisse (Abb. 16 und 17):

Fertigarzneimittel mit Bisacodyl oder Phenylbutazon als Wirkstoff wiesen nur selten Resistenzverluste oder Zerfallszeitverzögerungen auf. Auch Zerfallszeitänderungen innerhalb der Arzneibuchgrenzen waren bei den meisten Bisacodyl- und Phenylbutazonpräparaten nach 3 Jahren nicht auffallend. Die Zerfallszeiten bewegten sich innerhalb dieses Zeitraumes bei Bisacodylpräparaten zwischen 40 und 60 Minuten, bei Phenylbutazonpräparaten zwischen 10 und 30 Minuten.

Präparate mit Digitoxin als Wirkstoff, die in der Regel sehr kurze Zerfallszeiten aufwiesen, zeigten nach längerer Lagerdauer Resistenzprobleme. Nach 3 Jahren Lagerung bei der Belastungstemperatur von 30°C war die Hälfte der untersuchten Präparate nicht mehr säureresistent. Diese Tendenz soll in Abb. 13 bei den Präparaten 22 und 142 veranschaulicht werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Zerfallszeit während der Lagerung wenig beeinflußt wurde. Bei Präparat 22 traten nach 3 Jahren nicht resistente Formlinge auf. Auch das äußere Erscheinungsbild der Formlinge des Präparats 142 nach dem Resistenztest ließ den Schluß zu, daß durch das Eintreten von Säure durch den Überzug hindurch keine optimale Schutzwirkung vor Magensaft gegeben ist.

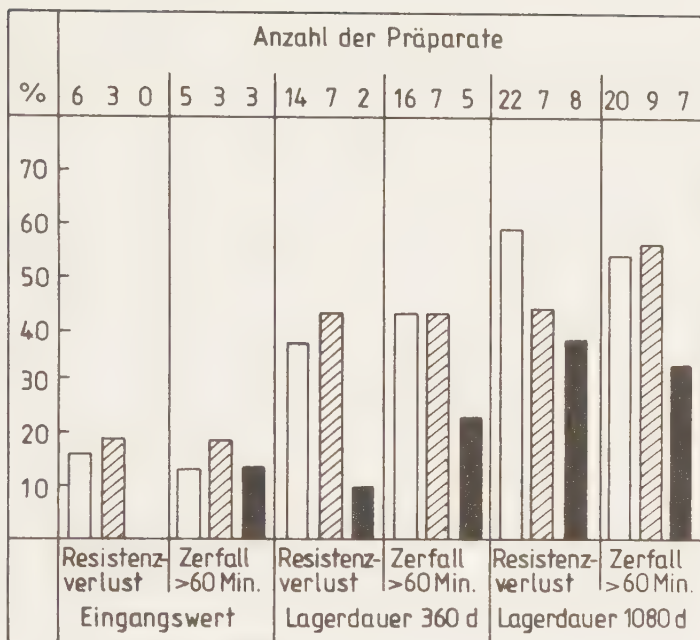


Abb. 17 Einfluß des Wirkstoffes auf die Häufigkeit von Resistenz- und Zerfallsmängeln bei magensaft-resistenten Fertigarzneimitteln in Abhängigkeit von der Lagerdauer bei einer Belastungstemperatur von 30°C

- Fertigarzneimittel mit Pankreatin (n = 37)
- Fertigarzneimittel mit Pflanzenextrakten (n = 16)
- Fertigarzneimittel mit anorganischen Wirkstoffen (n = 21)

chenden Präparate verdoppelt.

Nach 3-jähriger Lagerung bei einer Belastungstemperatur von 30°C war bei 50% der Präparate eine ungenügende Säureresistenz zu beobachten. Etwa die gleiche Anzahl der Präparate wies unter diesen Bedingungen Zerfallszeiten von mehr als 60 Minuten auf. Beide Instabilitäten waren häufig beim gleichen Präparat zu beobachten.

Ähnliche Befunde konnten bei Präparaten mit Pflanzenextrakt-kernen beobachtet werden. Schon zu Beginn wiesen etwa 40% dieser Präparate Resistenz- und Zerfallsmängel auf. Mit zunehmender Lagerdauer bei der Belastungstemperatur von 30°C stieg dieser Anteil deutlich an (Abb. 17).

Zu ausgeprägten Stabilitätsverlusten kam es bei Präparaten mit anorganischen Wirkstoffen wie Calciumchlorid, Eisensulfat, Kaliumchlorid oder Natriumfluorid. Bemerkenswert ist, daß alle Präparate bei der Eingangsuntersuchung säureresistent waren und in der Regel niedrige Zerfallszeiten aufwiesen, während durch die Lagerbedingungen erhebliche Stabilitätsmin-derungen zu verzeichnen waren.

Auch bei Präparaten mit organischen Salzen wie Diphenhydramin-Hydrochlorid oder Valproinsäure-Natrium waren ähnliche Stabi-litätsverluste zu beobachten, wobei die Valproinsäurezuberei-tungen überwiegend in Form von Weichkapselpräparaten vorlagen.

Die dargestellten Tendenzen lassen sich an folgenden Präpara-tebeispielen erläutern (Abb. 18):

Bei den Präparaten 40 und 85 war während der Lagerung ein ra-scher Anstieg der Zerfallszeit zu beobachten. Präparat 40, welches Kaliumaspartat und Magnesiumaspartat als Inhaltsstoffe enthielt, wies außerdem Resistenzmängel auf. Das kaliumchlo-ridhaltige Präparat 57 wies als einziges Präparat mit anorga-nischen Wirkstoffen während der 3-jährigen Lagerung keinerlei Veränderungen im Resistenz- und Zerfallsverhalten auf.

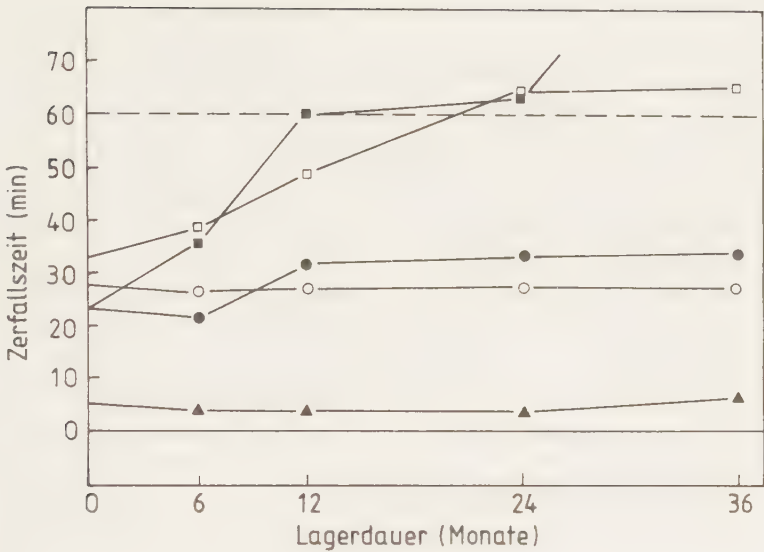


Abb. 18 Einfluß der Lagerdauer auf die Zerfallszeit magensaftresistenter digitoxin- und mineralsalzhaltiger Fertigarzneimittel bei einer Belastungstemperatur von 30°C

- Präparat 22 (Digitoxin)
- Präparat 57 (Kaliumchlorid-Matrixtablette)
- ▲- Präparat 142 (Digitoxin)
- Präparat 40 (Kalium- und Magnesiumaspartat)
- Präparat 85 (Eisensulfat)

Wie Abb. 19 zeigt, lagen die Zerfallszeiten pankreatinhaltiger Fertigarzneimittel (Präparate 17, 47, 88) schon zu Beginn der Lagerung im oberen Bereich.

Während der Lagerzeit unter der Belastungstemperatur von 30°C trat ein rascher Anstieg der Zerfallszeit ein. Außerdem waren Resistenzverluste bei Präparat 47 und 88 zu beobachten.

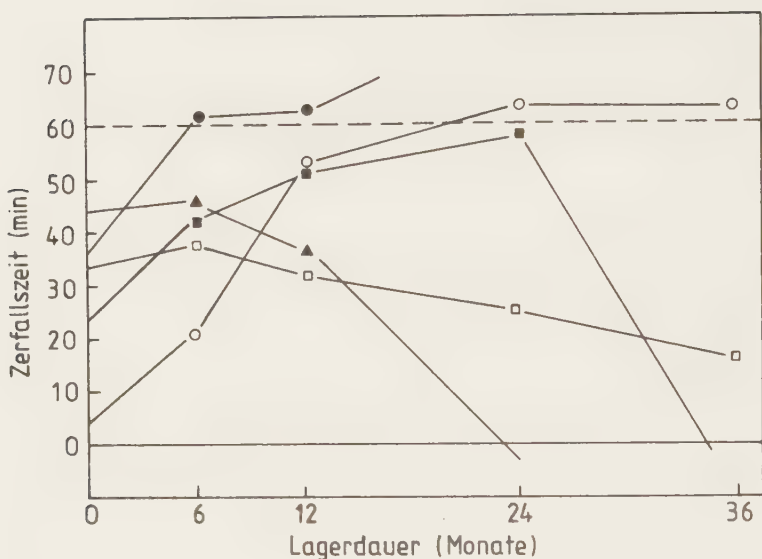


Abb. 19 Einfluß der Lagerdauer auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Pankreatinpräparate und Pflanzenextraktpräparate bei einer Belastungstemperatur von 30°C

- Präparat 17 (Pankreatin)
- ▲- Präparat 88 (Pankreatin)
- Präparat 47 (Pankreatin)
- Präparat 5 (Scillaextrakt)
- Präparat 180 (Weißdornextrakt)

Diese Verhaltensweise konnte auch bei magensaftresistenten Fertigarzneimitteln mit Pflanzenextraktkernen beobachtet werden. Bei Präparat 180 traten nach 2 Jahren Resistenzverluste bei einzelnen Formlingen auf. Bei Präparat 5 war innerhalb von 12 Monaten ein Zerfallszeitanstieg von 4 auf 51 Minuten festzustellen, der nach 24 Monaten zu Zerfallszeiten von über 60 Minuten führte.

8. Einfluß von Verpackung und Luftfeuchtigkeit auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel

Die Untersuchung des Einflusses von Verpackung, Luftfeuchte und Ausschluß von Sauerstoff auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Zubereitungen unter Belastungsbedingungen von 30°C erbrachte folgende Ergebnisse:

Wie aus Abb. 20 hervorgeht, trat gegenüber den Präparaten in Originalpackung bei unverpackter Lagerung Stabilitätsminde- rung ein. Lediglich etwa 50% der Präparate wiesen unverän- derte Eigenschaften gegenüber den in Originalpackung gelager- ten Zubereitungen auf.

Insbesondere eine Lagerung der unverpackten Präparate bei erhöhter Luftfeuchte führte, wie zu erwarten, häufig zu Resi- stenzverlusten und Zerfallszeitverzögerungen. Bei 5 Präpara- ten hatten sich die Resistenzeigenschaften verschlechtert, eine ungünstigere Zerfallszeit trat bei 65% der untersuchten Präparate auf.

Bei Verwendung einer wasserdampfundurchlässigen Aluminiumver- bundfolie als Packmaterial waren in einzelnen Fällen Stabili- tätsverbesserungen gegenüber originalverpackten Zubereitungen nachweisbar.

Eine Lagerung unter Stickstoffatmosphäre führte bei 80% der Präparate zu gleichen Ergebnissen wie bei Lagerung in Origi- nalpackung.

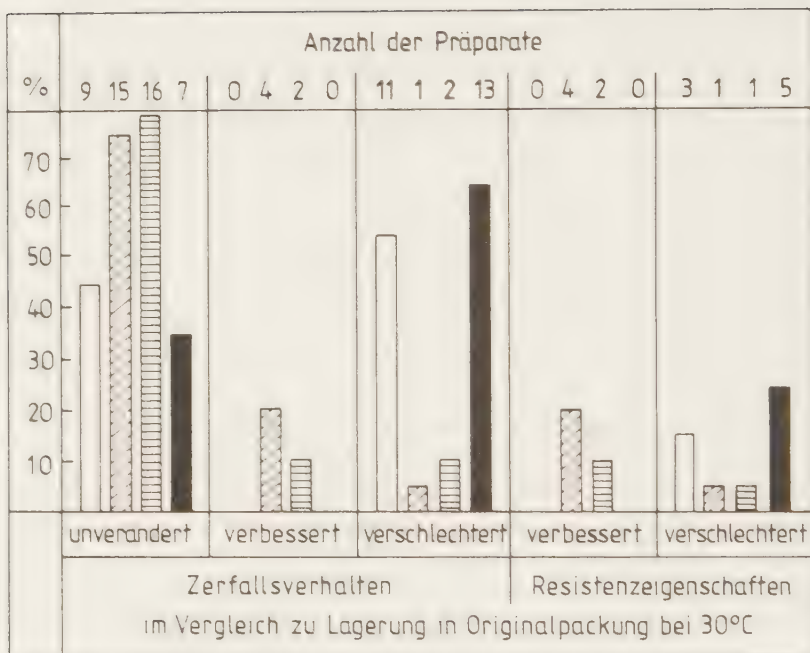


Abb. 20 Einfluß von Verpackungs- und Lagerungsbedingungen auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel im Vergleich zur Lagerung in Originalpackung (Lagertemperatur: 30°C; Lagerdauer: 2 Jahre; n = 20 Präparate)

-  Lagerung unverpackt bei 30°C
-  Lagerung bei 30°C eingesiegelt in Aluminiumverbundfolie
-  Lagerung unverpackt bei 30°C unter Stickstoffatmosphäre
-  Lagerung unverpackt bei 30°C 70% rel. Feuchte

Die unterschiedlichen Auswirkungen von erhöhter Luftfeuchte bei verschiedenen magensaftresistenten Filmbildnern sollen an folgenden Beispielen dargelegt werden (Abb. 21):

Wie aus den Untersuchungsbefunden hervorgeht, sind Präparate mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen besonders anfällig gegenüber erhöhter Luftfeuchte. So führte eine Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte innerhalb eines Jahres zu einer Überschreitung der Zerfallszeit von 60 Minuten (Präparat 14). Durch Einsiegeln in Aluminiumfolie konnte die Zerfallszeit über 2 Jahre stabilisiert werden.

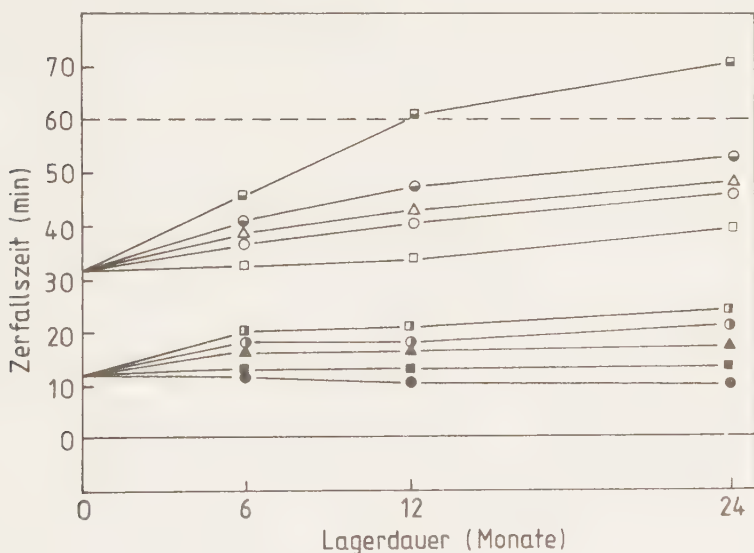


Abb. 21 Einfluß der Lagerbedingungen und der Verpackung auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Fertig-
arzneimittel mit Celluloseacetatphthalat- und
Poly(meth)acrylat-Überzügen

-○△□●■- Präparat 14 (CAP-Überzug)

-●▲■○■- Präparat 10 (Poly(meth)acrylat-Überzug)

-●○- Originalverpackt, Lagertemperatur 30°C

-■□- Eingesiegelt in Aluminiumverbundfolie, 30°C

-▲△- Stickstoffbegast, 30°C

-◆◇- Unverpackt, 30°C

-✕- Lagerung bei 30°C 70% rel. Feuchte

Im Gegensatz dazu wurden Dragees mit Poly(meth)acrylat-Überzug deutlich weniger von den Lagerungsbedingungen beeinflusst (Präparat 10).

Auch Lagerung als unverpackte Formlinge sowie bei erhöhter Luftfeuchte führte lediglich zu einer geringen Zerfallsverzögerung im Vergleich zum Verhalten in Originalpackung. Während Filmdrabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzug auch durch Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte keine Destabilisierungen erfuhren, traten erwartungsgemäß bei Kapseln mit diesem Überzugsmaterial insbesondere bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte oder bei offener Lagerung häufig Resistenzverluste auf. Durch Einsiegeln in Folien, in Einzelfällen auch bei Begasung mit Stickstoff, ließ sich dabei die Säureresistenz verbessern.

9. Diskussion der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Untersuchungen magensaftresistenter Fertigarzneimittel war, mit Hilfe einer großen Zahl von Untersuchungsmustern Einflußfaktoren auf die Lagerstabilität zu ermitteln.

Dazu wurden die Präparate bewußt einer höheren Belastungstemperatur von 30°C ausgesetzt, um Instabilitäten in einem übersehbaren Zeitraum sichtbar zu machen.

Wie die Stabilitätsuntersuchungen bei 20°C und 40°C gezeigt haben, treten typische Stabilitätseinbußen bei höherer Lager-temperatur häufig schon nach kurzen Lagerzeiten auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten jedoch auch, daß nicht in allen Fällen Übereinstimmungen zwischen der Instabilität bei Raumtemperatur und bei höheren Lagertemperaturen gegeben waren.

Ein mögliches Auftreten von Artefakten beispielsweise bei Darreichungsformen wie Gelatinekapseln muß deshalb gerade bei höheren Lagertemperaturen bedacht werden.

Häufig kann jedoch davon ausgegangen werden, daß eine Erhöhung der Lagertemperatur um 10°C einen Zerfallszeitanstieg um den Faktor 2 bis 3 beschleunigt.

Die Prüfung auf Magensaftresistenz wurde entsprechend den Angaben des Europäischen Arzneibuches über 2 Stunden in 0,1 N Salzsäure durchgeführt. Die bisherigen Regelungen nationaler Pharmakopöen weichen davon ab, wobei die geforderten Resistenzzeiten für magensaftresistente Tabletten und Dragees zwischen einer Stunde (z.B. Italienisches Arzneibuch) und 3 Stunden (z.B. BP 1973) differieren.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen lassen sich die Ergebnisse wie folgt interpretieren:

Zum Einfluß der Darreichungsform

Magensaftresistente Kapseln, deren Herstellung häufig Probleme bereitet (70,117), erwiesen sich als besonders anfällig gegen Verluste der Säureresistenz.

Eine gute Lagerstabilität bei der Belastungstemperatur von 30°C war im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (155) häufig

nicht gegeben. Die Befunde machen deutlich, daß gerade bei Kapselpräparaten höhere Lagertemperaturen und lange Lagerzeiten zu vermeiden sind. In diesem Zusammenhang sollte die Schutzlagerung "Nicht über 25°C lagern", die bei der Untersuchung von 26 Kapselpräparaten nur bei 5 dieser Arzneimittel gefordert war, nach dem derzeitigen Stand in Betracht gezogen werden. Gleiches gilt für die Notwendigkeit eines Verfalldatums.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Preßlinge mit hohen Stegen und geringer Wölbung stark ausgeprägte Resistenzmängel aufweisen. Es sollten daher ausgeprägt drageegewölbte Tablettenkerne bei der Herstellung magensaftresistenter Dragees Anwendung finden.

Zum Einfluß der Filmbildner

Die Untersuchungen zeigen, daß magensaftresistente Filmbildner jeweils charakteristische Eigenschaften aufweisen, welche in Betracht zu ziehen sind.

Magensaftresistente Präparate mit Schellack, die nach unseren Untersuchungen bei Fertigarzneimitteln selten waren, zeigten ein besonders ungünstiges Lagerverhalten. Dies bestätigt frühere Untersuchungen an Placebokernen mit Schellacküberzügen (2,144). Eine aus Stabilitätsgründen geltend gemachte Kombination von Schellack mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat wird dadurch verständlich (70).

Auch bei Celluloseacetatphthalatüberzügen traten häufig Probleme auf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Untersuchungen, die bei Lagerung vor allem bei erhöhter Luftfeuchte eine Esterspaltung beschreiben, wobei freie Phthalsäure entsteht und die Löslichkeit der Substanz verringert wird (129, 131).

Die Ergebnisse der Lagerversuche zeigen, daß eine feuchtigkeitsdichte Verpackung eine Stabilitätsverbesserung gerade bei Celluloseacetatphthalat ermöglicht.

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, das als hydrolysestabiler geschildert wird (70,129), zeigte bei den vorliegenden Untersuchungen häufig Resistenzverluste, während im Gegensatz

zu Celluloseacetatphthalat Zerfallszeitverzögerungen über 60 Minuten hinaus selten waren. Empfehlungen, wonach bei dieser Lacksubstanz auf Weichmacher verzichtet werden kann, sind bei Langzeitlagerungen eher kritisch zu bewerten. Als Ursache der Resistenzverluste, die bei der vorliegenden Untersuchung beobachtet wurden, muß auch Versprödung während der Lagerung in Betracht gezogen werden.

Überzüge mit Poly(meth)acrylsäureestern wiesen überwiegend gute Lagerstabilitäten bei den vorliegenden Belastungstemperaturen auf. In Einzelfällen waren Resistenzverluste zu beobachten, während Zerfallszeitveränderungen praktisch nicht eintraten.

Die aufgetretenen Resistenzverluste waren auch hier Folge einer Versprödung der Filme, die gegebenenfalls durch größere Weichmacherzusätze beherrscht werden kann.

Zum Einfluß der Wirkstoffe

Über den Einfluß von Arzneistoffen im Kern auf die Stabilität der Überzüge liegen sehr wenige Befunde vor. Eine Beschleunigung der Hydrolyse von Celluloseacetatphthalat wurde bei Kernen mit einem sauren (Maleinsäure) oder alkalischen (Nicotinamid) Arzneistoff nachgewiesen (156).

Unsere Untersuchungen ergaben, daß bei nichtionischen Arzneistoffen wie Bisacodyl, Phenylbutazon oder Digitoxin die Lagerstabilität nicht negativ beeinflusst wird. Möglicherweise trägt auch die niedrige Wirkstoffdosierung dazu bei, daß eine Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und Überzug vermieden wird. Resistenzverluste bei Digitoxinpräparaten sind wahrscheinlich auf zu dünne Überzüge zurückzuführen, welche eine rasche Freisetzung im Dünndarm begünstigen.

Negative Einflüsse auf die Lagerstabilität wurden insbesondere bei ionischen Arzneistoffen wie Eisensulfat oder Kaliumchlorid festgestellt. Wird Kaliumchlorid in eine Matrix eingebettet, so kann nachgewiesen werden, daß durch die Vermeidung des direkten Kontaktes zwischen Arzneistoff und Überzug keine negative Beeinflussung des Zerfallsverhaltens eintritt.

Bei magensaftresistent überzogenen Pflanzenextraktkernen, die häufig ungünstige Lagerstabilitäten aufwiesen, kann als Ursache Hygroskopizität und Quellungsneigung der Extrakte angenommen werden.

Problematisch waren insbesondere Pankreatinzubereitungen. Entgegen den Forderungen, wonach gerade Pankreatin-Präparate möglichst rasch im Darm zerfallen sollen, um wirksam werden zu können (7,151), zerfielen schon zu Beginn der Untersuchung 40% der Präparate erst nach mehr als 50 Minuten. Resistenzverluste, die zu einer Inaktivierung des Wirkstoffes führen können, sowie Zerfallszeitanstiege nahmen während der Lagerzeit stark zu.

Als Ursache der Destabilisierung der Überzüge durch Pankreatin können chemische Wechselwirkungen, wie sie beispielsweise zwischen dem Harnantiseptikum Methenamin und Celluloseacetatphthalat beschrieben wurden (144), vermutet werden.

Von Pankreatin ist ferner bekannt, daß Zusätze von Natriumchlorid bzw. alkalische Extraktionskomponenten enthalten sein können (146,159,160).

Mit den Modellsubstanzen Maleinsäure und Nicotinamid konnte für Celluloseacetatphthalat eine Beschleunigung der Hydrolyse durch saures bzw. alkalisches Milieu gezeigt werden.

Eine enzymatische Spaltung von Celluloseacetatphthalat durch Pankreatin konnte jedoch ausgeschlossen werden (31).

Zum Einfluß der Lagerbedingungen

Wie die Untersuchungen zeigen, führt hohe Luftfeuchte bei magensaftresistenten Fertigarzneimitteln vermehrt zu Stabilitätsproblemen. Insbesondere durch Einsiegeln in wasserdampfdichte Folien läßt sich die Stabilität verbessern.

Ein Einfluß von Sauerstoff auf Zersetzungs Vorgänge der Überzüge kann ausgeschlossen werden, da bei Stickstoffbegasung keine Stabilitätsverbesserung auftrat.

II. Herstellung, Beurteilung und Prüfung des Lagerverhaltens magensaftresistenter Filmtabletten

Wie Untersuchungen an 181 handelsüblichen magensaftresistenten Zubereitungen gezeigt haben, treten in vielen Fällen Stabilitätsprobleme bei der Lagerung der Präparate auf. Demgegenüber stehen Fertigarzneimittel, die auch bei längeren Lagerzeiten keine Veränderungen der Eigenschaften zeigen. Da nur mit wenigen Überzugsrezepturen umfassende Stabilitätsuntersuchungen durchgeführt wurden (z.B. 135,136), sind bisher Aussagen über Einflüsse von Rezepturbestandteilen auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Zubereitungen nur in Einzelfällen möglich.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, unter Berücksichtigung wichtiger Filmüberzüge, die Lagerstabilität selbst hergestellter Filmtabletten zu untersuchen. Dabei sollte der Einfluß verschiedener Parameter auf die Säureresistenz und Zerfallsgeschwindigkeit bei der Lagerung ermittelt werden.

Im einzelnen wurden folgende Parameter untersucht:

- Einfluß der Lagertemperatur
- Einfluß der Luftfeuchte
- Einfluß verschiedener magensaftresistenter Filmbildner
- Einfluß von Weichmachern
- Einfluß der Lösungs- bzw. Dispersionsmittel
- Einfluß von Pigmentzusätzen.

Die Untersuchungen wurden insbesondere mit überzogenen Placebo-Tabletten durchgeführt. Mit Hilfe verschiedener arzneistoffhaltiger Tablettenchargen wurden mögliche Einflüsse von Arzneistoffen auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten untersucht.

1. Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen magensaft-resistenter Filmdabletten

In den vorliegenden Untersuchungen wurden insgesamt 64 Chargen magensaftresistenter Filmdabletten hergestellt und pharmazeutisch-technologischen Prüfungen unterzogen. Besondere Bedeutung wurde dabei einer sicheren Säureresistenz und einem raschen Zerfall der Filmdabletten in künstlichem Darmsaft beigemessen.

Als Filmbildner fanden Celluloseacetatphthalat (CAP), zwei Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Lacke (HPMCP) und Poly-(meth)acrylsäureester (Eudragit® L und S) Verwendung (Tab. 5-7).

Ein möglicher Einfluß von Wirkstoffen wurde durch Einbeziehung von 13 Dablettenchargen mit Digitoxin, Pankreatin und Eisen(II)sulfat als Wirkstoffe untersucht (Tab. 8).

Für die Filmdüberzüge wurden Angaben der Hersteller und der Literatur einbezogen (62,66,67,70,75,78,100,101,105,109,110,112,162,171,172) sowie eigene Rezepturen berücksichtigt.

Chargen- nummer	Grundrezeptur
C 1	CAP 8,0 Teile (8%)
	Diethylphthalat 1,5 Teile (1,5%)
	Ethylacetat 42,25 Teile
	Isopropanol 42,25 Teile
	Lackauftragsmenge: 5 mg/cm ²
	Rezepturabwandlungen
C 2	CAP-Lösung 6%
C 3	Lackauftragsmenge: 10 mg/cm ²
C 4	CAP-Lösung 10%
C 5	Lösungsmittel: Ethylacetat:Isopropanol 3:2
C 6	Weichmacher : Diethylphthalat 3%
C 7	Weichmacher : Triacetin 1,5%
C 8	Weichmacher : Rizinusöl 1,5%
C 9	Weichmacher : Diethylphthalat 0,7%
C 10	Weichmacher : Triacetin 3%
C 11	Weichmacher : Dibutylphthalat 1,5%
C 12	Weichmacher : Dibutylphthalat 3%
C 13	Zusatz von 1,5% Buntpigment
C 14	Wäßrige Lösung von 8% CAP, mit Ammoniak neutralisiert; Weichmacher : Triacetin 1,5%

Tab. 5 Untersuchte Überzüge mit Celluloseacetatphthalat für Filmtabletten

Chargen- nummer	Grundrezeptur
H 1	HPMCP 55 8,0 Teile (8%) Diethylphthalat 1,5 Teile (1,5%) Ethylacetat 42,25 Teile Isopropanol 42,25 Teile Lackauftragsmenge: 5 mg/cm²
	Rezepturabwandlungen
H 2	HPMCP-Lösung 10%
H 3	Lackauftragsmenge: 0 mg/cm ²
H 4	HPMCP-Lösung 6%
H 5	Lösungsmittel: Ethylacetat:Isopropanol 3:2
H 6	Lösungsmittel: Aceton:Isopropanol 1:1
H 7	Weichmacher : Diethylphthalat 0,7%
H 8	Weichmacher : Diethylphthalat 3%
H 9	Weichmacher : Dibutylphthalat 1,5%
H 10	Weichmacher : Triacetin 1,5%
H 11	Kein Weichmacherzusatz
H 12	Lacksubstanz : HPMCP 50
H 13	Zusatz von 1,5% Buntpigment
H 14	Wäßrige Lösung von 8% HPMCP, mit Ammoniak neutralisiert; Weichmacher : Triacetin 1,5%

Tab. 6 Untersuchte Überzüge mit Hydroxypropylmethyl-
cellulosephthalat für Filmtabletten

Chargen- nummer	Grundrezeptur
E 1	Eudragit®L 5,2 Teile (5,2%)
	Diethylphthalat 1,2 Teile (1,2%)
	Talkum 1,5 Teile
	Cellulose (Elcema® PO50) 0,5 Teile
	Aceton 45,8 Teile
	Isopropanol 45,8 Teile
	Lackauftragsmenge: 6 mg/cm ²
	Rezepturabwandlungen
E 2	Eudragit-Lösung 7%
E 3	Eudragit-Lösung 4%
E 4	Weichmacher: Diethylphthalat 0,6%
E 5	Weichmacher: Diethylphthalat 0,4%
E 6	Lackauftragsmenge: 10 mg/cm ²
E 7	Weichmacher: Rizinusöl 1,2%
E 8	Weichmacher: Triacetin 1,2%
E 9	Weichmacher: Dibutylphthalat 1,2%
E 10	Magnesiumstearat 1,5% statt Talkum
E 11	Kein Zusatz von Cellulose
E 12	Kein Zusatz von Talkum
E 13	Lösungsmittel: Aceton:Isopropanol 3:2
E 14	Lösungsmittel: Aceton:Isopropanol 2:3
E 15	Weichmacher : Diethylphthalat 3%
E 16	Lösungsmittel: Ethylacetat:Isopropanol 1:1
E 17	Zusatz von 1,5% Buntpigment
E 18	Lacksubstanz: Eudragit® S
E 19	Wäßrige Dispersion
	Weichmacher : Triacetin 2%

Tab. 7 Untersuchte Überzüge mit Poly(meth)acrylat für
Filmtabletten

Chargen- nummer	Placebo-Tabletten;
Pl 1	CAP-Grundrezeptur
Pl 2	CAP-Rezeptur mit 3% Diethylphthalat
Pl 3	HPMCP-Grundrezeptur
Pl 4	Eudragit L-Grundrezeptur
	Digitoxin-Tabletten 1 mg;
D 1	CAP-Grundrezeptur
D 2	CAP-Rezeptur mit 3% Diethylphthalat
D 3	HPMCP-Grundrezeptur
D 4	Eudragit L-Grundrezeptur
	Pankreatin-Tabletten 100 mg;
P 1	CAP-Grundrezeptur
P 2	CAP-Rezeptur mit 3% Diethylphthalat
P 3	HPMCP-Grundrezeptur
P 4	Eudragit L-Grundrezeptur
	Eisen(II)sulfat-Tabletten 100 mg;
F 1	CAP-Grundrezeptur
F 2	CAP-Rezeptur mit 3% Diethylphthalat
F 3	HPMCP-Grundrezeptur
F 4	Eudragit L-Grundrezeptur
F 5	Isolierschicht aus Hydroxypropylmethylcellulose + CAP-Grundrezeptur

Tab. 8 Untersuchte Überzüge wirkstoffhaltiger Film-tabletten

Bestimmung der Schichtdicken magensaftresistenter Überzüge

Zur Beurteilung der Filmtabletten erwiesen sich Schichtdickenmessungen als günstiger im Vergleich zur Bestimmung der Lackauftragsmengen, da sich hierbei Ungenauigkeiten durch Tablettenabriebe beim Überziehen ergeben können.

Zur Bestimmung der Schichtdicken wurden Mittelwerte aus 3 Bestimmungen angegeben, wobei jeweils an der Wölbung der Filmtablette gemessen wurde (Tab. 9). Eine Bestimmung der Schichtdicken am Steg ergab durchweg um 20% geringere Werte. Bei Charge C 1 wurde an der Wölbung eine Dicke von 48 μm , am Steg von 35 μm ermittelt. Die gleichen Werte ergaben sich bei Charge H 1, während bei Charge E 1 die Schichtdicke am Steg 75 μm im Vergleich zu 105 μm an der Wölbung betrug. Wie Tab. 9 zeigt, wurde bei allen Chargen die zur Erzielung von Magensaftresistenz geforderte Mindestschichtdicke von 30 μm (178) überschritten.

Die Schichtdicken der Celluloseacetatphthalat-Chargen lagen im Bereich von 50 μm . Charge C 3 mit doppelter Lackauftragsmenge wies eine Schichtdicke von 96 μm auf. Der Zusatz von Buntpigmenten (Charge C 13) führte bei gleicher Lackauftragsmenge zu einem voluminöseren Überzug. Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen verhielten sich entsprechend den CAP-Chargen. Die Poly(meth)acrylsäure-ester-Überzüge waren dicker, bedingt durch den hohen Anteil von Trennmitteln. Die Schichtdicken lagen im Bereich von 100 μm . Bei Verringerung der Trennmittelmengen (Charge E 11 und E 12) ergaben sich erwartungsgemäß niedrigere Schichtdicken.

Resistenz- und Zerfallseigenschaften magensaftresistenter Filmtabletten

Abweichend von den Prüfvorschriften des Europäischen Arzneibuches wurde die Säureresistenz in 0,1 N Salzsäure über einen Zeitraum von 4 Stunden überprüft. Nach jeder Stunde wurden die Formlinge beurteilt.

Die Zerfallszeit von maximal 1 Stunde wurde entsprechend der

Charge	mittlere Schichtdicke (μm)	Charge	mittlere Schichtdicke (μm)
C 1	48	E 1	105
C 2	52	E 2	115
C 3	96	E 3	100
C 4	52	E 4	105
C 5	50	E 5	105
C 6	48	E 6	135
C 7	42	E 7	105
C 8	48	E 8	86
C 9	44	E 9	110
C 10	48	E 10	120
C 11	52	E 11	70
C 12	56	E 12	72
C 13	64	E 13	110
C 14	48	E 14	95
		E 15	98
H 1	48	E 16	100
H 2	48	E 17	88
H 3	102	E 18	88
H 4	48	E 19	110
H 5	44		
H 6	51		
H 7	42		
H 8	48		
H 9	42		
H 10	48		
H 11	42		
H 12	56		
H 13	60		
H 14	48		

Tab. 9 Mittlere Schichtdicke der magensaftresistenten Überzüge von Filmdrögen (bestimmt an der Drögenwölbung)

Arzneibuchvorschrift an Zubereitungen bestimmt, welche vorher einem 2-stündigen Resistenztest unterzogen worden waren. Als Zerfallszeit wird im folgenden der Mittelwert von 6 Einzelzerfallszeiten angegeben.

Wie Tab. 10 zeigt, wiesen die meisten Filmtabletten-Präparate eine Säureresistenz über 4 Stunden auf, die Zerfallszeiten lagen in der Regel unter 20 Minuten. Die Arzneibuchanforderungen werden somit einwandfrei erfüllt.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß auch bei Filmen annähernd gleicher Schichtdicke die verschiedenen magensaft-resistenten Filmbildner unterschiedliche Zerfallszeiten bewirken. Während Filmtabletten mit HPMCP-Lacken in 5-6 Minuten zerfielen, lagen die Zerfallszeiten der Poly(meth)acrylat-Chargen bei 9-12 Minuten, die der CAP-Chargen zwischen 9 und 21 Minuten.

Bei den Chargen mit Celluloseacetatphthalat als Überzugsmaterial fällt auf, daß lediglich bei Verwendung von Rizinusöl als Weichmacher (Charge C 8) massive Resistenzmängel auftraten. Bei einigen weiteren Chargen kam es vor allem bei längeren Resistenzzeiten zu einem Aufquellen der Formlinge im Resistenztest. Dadurch wird angezeigt, daß kein optimaler Säureschutz gewährleistet ist. Ein solches Verhalten wird jedoch vom Arzneibuch nicht als Resistenzverlust gewertet. Schon nach 2 Stunden Resistenztest waren Quellvorgänge bei Charge C 4, hergestellt unter Verwendung einer höher konzentrierten Lacklösung, sowie bei Charge C 14, bei welcher der Lack aus einer neutralisierten wäßrigen Lösung aufgetragen wurde, festzustellen.

Beim Vergleich der Zerfallszeiten von Charge C 1 - C 14 zeigt sich, daß ein dickerer Überzug auch höhere Zerfallszeiten bewirkte (Charge C 3).

Auch die Art des Weichmachers beeinflusste die Zerfallszeit. Während Dibutylphthalat (Charge C 12) und Diethylphthalat (Charge C 1) längere Zerfallszeiten verursachten, wurde bei Verwendung von Triacetin eine Beschleunigung des Zerfalls festgestellt (Charge C 7 und C 10). Bei Präparat C 4 und C 14 können die relativ kurzen Zerfallszeiten auf mangelnde Dichtigkeit des Überzuges zurückgeführt werden, da während des Resistenztests Flüssigkeitsaufnahmen auftraten. Die Filmtabletten der Charge C 13 mit Zusätzen von Buntpigmenten erwiesen sich in Resistenz- und Zerfallsverhalten als einwandfrei.

Charge	Säureresistenz (min)				mittlere Zerfallszeit (min)
	60	120	180	240	
C 1	+	+	+	+	17'31
C 2	+	+	+	+	19'12
C 3	+	+	+	+	32'01
C 4	+	(+)	(+)	(+)	9'21
C 5	+	+	+	(+)	12'44
C 6	+	+	+	(+)	16'13
C 7	+	+	+	+	15'14
C 8	+	-	-	-	10'04
C 9	+	+	+	+	19'48
C 10	+	+	+	(+)	12'09
C 11	+	+	+	+	13'24
C 12	+	+	+	+	21'29
C 13	+	+	+	+	6'13
C 14	+	(+)	(+)	(+)	9'55
H 1	+	+	+	(+)	5'41
H 2	+	(+)	(+)	-	5'31
H 3	+	+	+	+	10'55
H 4	+	(+)	(+)	(+)	5'21
H 5	+	+	+	+	6'06
H 6	+	+	+	+	5'39
H 7	+	+	+	(+)	5'10
H 8	+	+	+	(+)	6'52
H 9	+	+	+	+	5'05
H 10	+	+	+	(+)	5'56
H 11	+	+	(+)	-	6'08
H 12	+	+	+	(+)	6'04
H 13	+	+	+	+	4'23
H 14	+	(+)	(+)	(+)	8'08
E 1	+	+	+	+	9'46
E 2	+	+	(+)	-	11'32
E 3	+	+	+	+	9'28
E 4	+	+	+	+	11'01
E 5	-	-	-	-	-
E 6	+	+	+	+	15'54
E 7	+	(+)	-	-	12'50
E 8	+	+	+	(+)	10'13
E 9	+	+	+	(+)	10'53
E 10	+	+	+	(+)	8'44
E 11	+	+	-	-	8'09
E 12	+	+	(+)	-	7'59
E 13	+	+	+	+	10'13
E 14	+	+	+	(+)	9'43
E 15	+	+	+	+	11'03
E 16	+	+	+	+	10'27
E 17	+	+	(+)	(+)	9'37
E 18	+	+	+	+	18'50
E 19	+	+	+	+	>60'

Tab. 10 Resistenzverhalten und Zerfallszeiten magensaft-resistenter Filmtabletten (+: im Prüfzeitraum resistent; -: im Prüfzeitraum nicht resistent; (+): aufgequollen)

Bei den Chargen mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen wurden häufiger Resistenzmängel, insbesondere Quellvorgänge während der Resistenzzeit, festgestellt. Nach 4 Stunden waren 9 der 14 Präparate mit diesen Mängeln behaftet. Resistenzverluste traten bei Charge H 2 sowie bei Charge H 11, deren Überzug keinen Weichmacher enthielt, auf. Starke Quellneigungen zeigte die Charge H 14, die unter Verwendung einer wäßrigen HPMCP-Lösung hergestellt worden war.

Die Zerfallszeiten der Chargen H 1 - H 14 lagen sehr nahe beieinander, so daß keine durch Rezepturvariationen bedingte signifikante Zerfallszeitänderungen nachzuweisen waren. Lediglich Charge H 3 mit höherer Lackauftragsmenge wies mit 10'55 Minuten eine höhere Zerfallszeit auf.

Bei Chargen mit Eudragit®-Überzügen traten Resistenzmängel dann auf, wenn auf Zusatz von Pigmenten verzichtet worden war (Charge E 11 und E 12) oder wenn die Weichmacherwirkung ungenügend war. Nicht resistente Formlinge wurden bei Verwendung niedriger Weichmacherkonzentrationen bei Charge E 4 und E 5 sowie bei Verwendung von Rizinusöl (Charge E 7) als Weichmacher ermittelt. Auch bei Charge E 2, die aus einer höherkonzentrierten Lacklösung hergestellt worden war, waren nach 4 Stunden Resistenztest nicht alle Filmdoubletten intakt. Die Zerfallszeit der Filmdoubletten lag in der Regel zwischen 9'30 und 11 Minuten. Längere Zerfallszeiten traten bei Verwendung der wäßrigen Lackdispersionen, sowie bei Verwendung größerer Lackmengen (Charge E 6) auf. Bei Verringerung der eingesetzten Trennmittelmenge verkürzte sich die Zerfallszeit (Charge E 11 und E 12).

Charge	Säureresistenz (min)				mittlere Zerfallszeit (min)
	60	120	180	240	
Pl 1	+	+	+	(+)	6'49
Pl 2	+	+	(+)	(+)	7'00
Pl 3	+	+	+	+	4'02
Pl 4	+	+	+	+	8'47
D 1	+	+	+	+	7'05
D 2	+	+	+	+	6'33
D 3	+	(+)	(+)	(+)	4'28
D 4	+	+	+	+	9'24
P 1	+	+	+	(+)	7'06
P 2	+	+	+	+	7'03
P 3	+	+	+	+	4'39
P 4	+	+	+	+	10'03
F 1	+	+	+	+	9'04
F 2	+	+	+	+	9'28
F 3	+	+	(+)	(+)	7'19
F 4	+	+	+	+	12'44
F 5	+	+	+	+	25'35

Tab. 11 Resistenzverhalten und Zerfallszeiten magensaft-resistenter, wirkstoffhaltiger Filmtabletten
(+: im Prüfzeitraum resistent; -: im Prüfzeitraum nicht resistent; (+): aufgequollen)

Wie Tab. 11 zeigt, traten bei den arzneistoffhaltigen Filmtabletten keine Resistenzverluste auf. Lediglich geringe Quellvorgänge waren in Einzelfällen festzustellen, insbesondere nach längeren Testzeiten.

Aus den Ergebnissen der Zerfallstests geht hervor, daß dem Tablettenkern eine wesentliche Bedeutung bei der Zerfallszeit zukommt. Während die Placebofilmtabletten in 6 bis 8 Minuten zerfielen, lag die Zerfallszeit der Eisensulfat-Filmtabletten bei 9 - 12 Minuten. Charge F 5 mit einem 2-Schicht-Überzug zerfiel erst nach 25 Minuten. Einflüsse des Filmbildners auf die Zerfallszeit sind auch bei dieser Untersuchungsreihe erkennbar. Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen zerfielen sehr rasch, CAP-Filmtabletten wiesen längere und Eudragit®-Filmtabletten die längsten Zerfallszeiten auf.

2. Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchung magensaftresistenter Filmtabletten ergab, daß mit Ausnahme von 2 Chargen alle Zubereitungen die Forderung des Europäischen Arzneibuches einer 2-stündigen Resistenz in 0,1 N Salzsäure und Zerfall in Phosphatpuffer pH 6,8 innerhalb von 60 Minuten erfüllten.

Zur Sicherstellung der Säureresistenz kam dabei Art und Menge des Weichmachers große Bedeutung zu. Die beiden nicht resistenten Zubereitungen enthielten entweder zu wenig Weichmacher oder Rizinusöl als Weichmacher. Die schlechte Eignung von Rizinusöl als Weichmacher (180) konnte somit auch durch unsere Untersuchungen belegt werden.

Ebenso wurde bestätigt, daß insbesondere bei Eudragit®-Überzügen eine gewisse Mindestmenge Weichmacher eingesetzt werden sollte (109). Als geeignet erwies sich bei allen Lacken Diethylphthalat, welches auch in der Literatur empfohlen wird (62,105). Ein Verzicht auf Weichmacher war nur bei HPMCP-Überzügen möglich.

Resistenzuntersuchungen über 4 Stunden wurden durchgeführt, weil andere Arzneibücher auch längere Testzeiten als die Ph. Eur. vorschreiben (z.B. 179). Außerdem liegen sehr unterschiedliche Befunde über Magenverweilzeiten von Speisen vor, so daß ein längerer Säureschutz gegebenenfalls erforderlich sein kann. Bei den ausgedehnten Resistenzuntersuchungen traten vermehrt Resistenzverluste, vor allem aber Resistenzmängel wie Quellvorgänge auf.

Folgende Punkte besitzen besondere praktische Bedeutung:

Auch bei HPMCP-Überzügen erscheint zur Sicherstellung eines längeren Säureschutzes ein Zusatz von Weichmachern als erforderlich.

Verzicht auf Pigmentzusatz und Verwendung höher konzentrierter Lacklösungen führt bei Eudragit®-Überzügen nicht nur zu Problemen bei der Herstellung, sondern auch zu Fehlstellen im Überzug und damit zu ungünstigerer Filmdichtigkeit. Es ist anzunehmen, daß infolge einer verstärkten Neigung zu Verklebungen die Überzüge teilweise beschädigt werden.

Aus ammoniakalisch-wäßriger Lösung hergestellte Filmtabletten mit CAP- und HPMCP-Überzügen waren im Resistenztest stark aufgequollen und boten somit keinen sicheren Säureschutz. Das Aufquellen wird auf das Vorliegen von Rest-Ammoniak im Überzug zurückgeführt (109).

Filmtabletten mit HPMCP-Überzügen wiesen besonders kurze Zerfallszeiten auf (70,109). Dies wird durch den niedrigen Löse-pH-Wert der HP-Lacke bedingt.

Eudragit®-Lacke führten zu höheren Zerfallszeiten bei den Filmtabletten, während die Zubereitungen mit CAP-Überzügen die höchsten Zerfallszeiten aufwiesen.

Als Ursache für die langen Zerfallszeiten von CAP kann das Eintreten von Verklebungen des Überzuges mit den "disks" des Zerfallstesters angenommen werden. Das Verkleben trat insbesondere bei großen, flachen Tabletten auf, während stärker gewölbte Drageekerne auch mit CAP-Überzügen niedrigere Zerfallszeiten aufwiesen (Charge Pl 1).

Größere Lackauftragsmengen führten erwartungsgemäß auch zu längeren Zerfallszeiten (66). Eine durch Pigmentierung verursachte große Schichtdicke wirkte sich aber nicht immer als Zerfallsverzögerung aus.

Bei Eudragit®-Überzügen trat entsprechend den Befunden der Literatur durch Pigmente eine Verbesserung der Säureresistenz und eine Verlängerung der Zerfallszeit ein (177). Dagegen wurde beim Celluloseacetatphthalat-Überzug mit Pigmenten die Zerfallszeit gegenüber der pigmentfreien Zubereitung beschleunigt. Da gleichzeitig keine Anzeichen von Resistenzmängeln vorlagen, kann eine Destabilisierung des Filmes ausgeschlossen werden. Möglicherweise wird dennoch das Eindringen des künstlichen Darmsaftes in den Lack durch die Einlagerung der Pigmente gefördert.

Einflüsse der Lösungsmittel und der Weichmacher auf die Zerfallszeit sind bei Filmtabletten mit HPMCP- und Eudragit®-Überzügen aufgrund der sehr ähnlichen Zerfallszeiten nicht feststellbar.

Bei Filmtabletten mit CAP-Überzügen konnte gezeigt werden, daß hydrophile Weichmacher wie Triacetin den Zerfall beschleunigen, während stärker lipophile Weichmacher (Dibutylphthalat) zu längeren Zerfallszeiten führen.

3. Einfluß der Lagertemperatur auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmdtabletten

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen hergestellten magensaftresistenten Filmdtabletten wurden in Kunststoffkrücken abgefüllt und bei Temperaturen von 20°C, 30°C und 40°C eingelagert. Die Stabilität der Zubereitungen wurde über einen Lagerzeitraum von 2 Jahren verfolgt. Einige nachträglich angefertigte Vorschriften wurden nur über 18 Monate untersucht.

Wie Abb. 22 am Beispiel der Chargen C 1, H 1 und E 1 zeigt, bestehen Unterschiede im Zerfallsverhalten bei verschiedenen Lagertemperaturen in Abhängigkeit vom magensaftresistenten Filmbildner. Unter Lagerung bei 20°C war die Zerfallszeit nach 2 Jahren Lagerdauer bei allen Filmdtabletten mit den entsprechenden Eingangswerten annähernd identisch. Filmdtabletten mit Überzügen aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat erfuhren auch bei höheren Temperaturen keine Veränderungen in ihrem Zerfallsverhalten, unabhängig davon, ob HPMCP 50 (Charge 12) oder HPMCP 55 (Chargen 1-11) Verwendung fand. Bei den HPMCP-Filmdtabletten kam es während der Lagerung eher zu Resistenzverlusten oder zumindest zum Aufquellen von Formlingen im Resistenztest.

Filmdtabletten mit Poly(meth)acrylat-Überzügen und in stärkerem Ausmaß mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen wiesen nach der Lagerung höhere Zerfallszeiten auf.

Die Zerfallszeit der Filmdtabletten der Charge C 1 stieg bei Lagerung bei 40°C von 19 auf 28 Minuten, also um etwa 50% innerhalb von 2 Jahren an, bei Lagerung bei 30°C betrug die Zerfallszeit nach 2 Jahren knapp 26 Minuten. Bei den Eudragit®-L-Zubereitungen war der Anstieg der Zerfallszeit weniger stark ausgeprägt.

Eudragit® S (Charge E 18) bewirkte Zerfallszeiten von über 60 Minuten während der gesamten Lagerdauer.

Die Säureresistenz war bei Filmdtabletten mit Celluloseacetatphthalat und Poly(meth)acrylsäureestern in der Regel gewährleistet. Nur in einzelnen Fällen traten während des Untersuchungszeitraumes defekte Formlinge auf. Die beschriebenen

temperaturabhängigen Zerfallsverzögerungen waren in unterschiedlichem Ausmaß bei allen CAP- und Eudragit®-Tablettenchargen festzustellen.

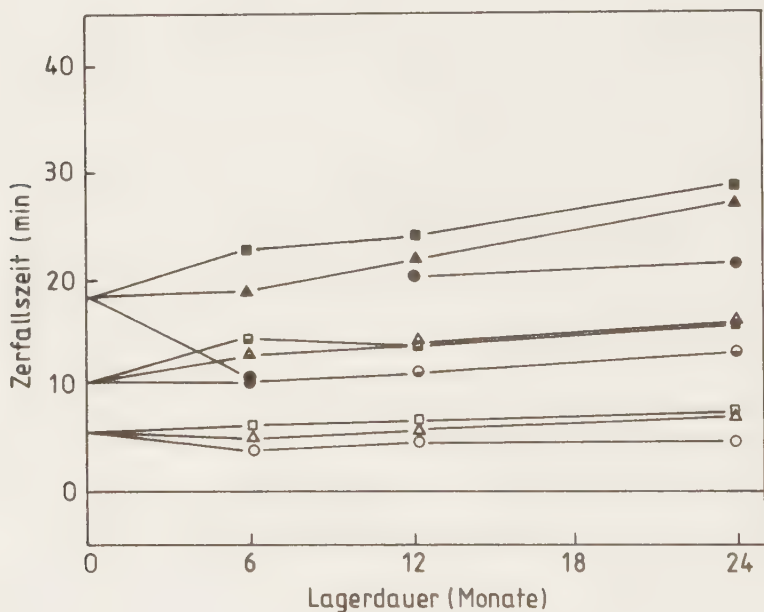


Abb. 22 Einfluß der Lagerdauer und der Temperatur auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten

Charge C 1	Charge H 1	Charge E 1
● 20°C	○ 20°C	● 20°C
▲ 30°C	△ 30°C	▲ 30°C
■ 40°C	□ 40°C	■ 40°C

4. Einfluß der Weichmacher und der Weichmacherkonzentration auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten

In magensaftresistenten Überzügen werden Weichmacher eingesetzt, um die Sprödigkeit der Filme zu verringern und die Filmbildung bei der Herstellung zu verbessern (112,173,174). Ein Zusatz von Weichmachern wird daher außer bei HPMCP (70) bei allen magensaftresistenten Filmbildnern gefordert.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen sollte der Einfluß verschiedener Weichmacher und der Konzentration der Weichmacher auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filme untersucht werden.

Wie Tab. 12 zeigt, sind Auswirkungen der Weichmacher auf die Zerfallszeit von Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen während der Lagerung nicht zu erkennen. Alle Zerfallszeiten lagen sehr nahe beieinander und zeigten bei Lagerung keine Veränderung. Dagegen fallen Einflüsse auf das Resistenzverhalten auf:

Schon bei der Grundrezeptur H 1 waren bei einigen Filmtabletten nach 2 Jahren Lagerung bei 40°C Quellvorgänge festzustellen, die auf ungenügende Säureresistenz hindeuteten. Eine verstärkte Quellneigung war bei Charge H 11, die keinen Weichmacher enthielt, festzustellen. Charge H 10 mit Triacetin als Weichmacher zeigte auch unter Lagerung bei 20°C das gleiche Verhalten. Verwendung größerer Weichmachermengen (Charge H 8) führte schon zu Beginn der Lagerung zum Aufquellen von Filmtabletten während des Resistenztests.

Nach 2 Jahren Lagerung bei 40°C waren einige Formlinge dieser Charge nicht mehr magensaftresistent.

Charge	Eingangswert		Lagertemp. 20°C		Lagertemp. 40°C	
	Resistenz	Zerfall	Resistenz	Zerfall	Resistenz	Zerfall
H 1	+	5'41	+	4'25	(+)	6'22
H 7	+	5'10	(+)	4'35	(+)	6'35
H 8	(+)	6'52	(+)	6'24	-	6'15
H 9	+	5'05	+	4'54	(+)	4'57
H 10	+	5'56	(+)	4'17	(+)	4'18
H 11	(+)	6'08	(+)	4'30	(+)	6'49

Tab. 12 Einfluß der Weichmacher auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit HPMCP-Überzügen nach 2-jähriger Lagerung bei 20°C und 40°C (+: im Prüfzeitraum resistent; -: im Prüfzeitraum nicht resistent; (+): aufgequollen)

Charge H 1: 18% Diethylphthalat

Charge H 7: 9% Diethylphthalat

Charge H 8: 36% Diethylphthalat

Charge H 9: 18% Dibutylphthalat

Charge H 10: 18% Triacetin

Charge H 11: Kein Weichmacherzusatz

Wie Abb. 23 zeigt, war es möglich, die Zerfallszeitverzögerungen der Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen bei Lagerung bei 30°C und 40°C durch geeignete Weichmacher zu verringern bzw. zu verhindern.

Filmtabletten mit Triacetin als Weichmacher (Charge C 7 und C 10) wiesen kurze Zerfallszeiten auf, die auch nach 2-jähriger Lagerung bei 40°C keine Veränderungen erfuhren.

Eine Erhöhung der eingesetzten Weichmachermenge hatte bei allen Weichmachern positive Auswirkungen auf die Lagerstabilität. So war bei Zusatz von Diethylphthalat in einer Konzentration von 36% bezogen auf die Lacksubstanz (Charge C 6) der Zerfallszeitanstieg bei Lagerung bei 40°C weniger stark ausgeprägt als bei Charge C 1 mit 18% Weichmacheranteil im Film. Ein Einsatz von 36% Dibutylphthalat (Charge C 12) führte dazu,

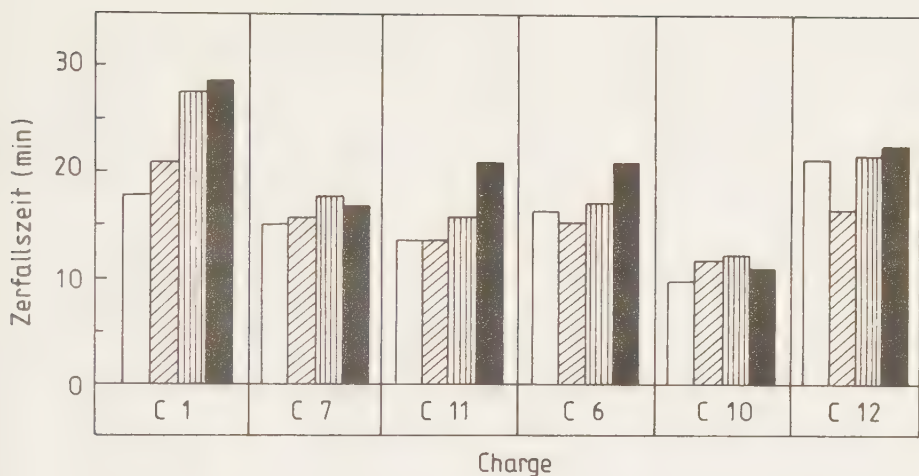


Abb. 23 Einfluß der Weichmacher und der Weichmacherkonzentration auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen bei 2-jähriger Lagerung

- Eingangswert
- Lagertemperatur: 20°C
- Lagertemperatur: 30°C
- Lagertemperatur: 40°C

Charge C 1: 18% Diethylphthalat

Charge C 7: 18% Triacetin

Charge C 11: 18% Dibutylphthalat

Charge C 6: 36% Diethylphthalat

Charge C 10: 36% Triacetin

Charge C 12: 36% Dibutylphthalat

daß innerhalb der 2 Jahre Lagerdauer auch bei 40°C kein Zerfallszeitanstieg auftrat, während bei Charge C 11 ein Anstieg um etwa 40% registriert wurde. Charge C 8 mit Rizinusöl als Weichmacher wurde in Abb. 23 nicht aufgenommen, da schon nach 6-monatiger Lagerzeit die Säureresistenz vollständig verloren gegangen war.

Resistenzverluste waren bei den anderen Chargen nicht festzustellen.

Abb. 24 zeigt den Einfluß der Weichmacher auf das Zerfallsverhalten von Filmtabletten mit Poly(meth)acrylat-Überzügen. Auf eine weitere Lagerung der Charge E 5 mit 8% Weichmacher im Überzug wurde verzichtet, da schon zu Beginn der Untersuchung die Säureresistenz nicht gegeben war.

Die Befunde machen deutlich, daß bei Verwendung von Triacetin (Charge E 8), Diethylphthalat (Charge E 1) und Dibutylphthalat (Charge E 9) eine geringe Zerfallsverzögerung bei der Belastung von 40°C eintrat. Diese Zunahme der Zerfallszeit ist bei Charge E 15 am geringsten ausgeprägt. Hier war der Weichmacheranteil gegenüber Charge E 1 verdoppelt. Charge E 7 mit 23% Rizinusöl als Weichmacher wies ungünstigeres Lagerverhalten auf, da es bei allen Lagertemperaturen zu einem deutlichen Anstieg der Zerfallszeit kam.

Auch bei den beschriebenen Eudragit-Überzugschargen traten keine Resistenzprobleme bei der Lagerung auf.

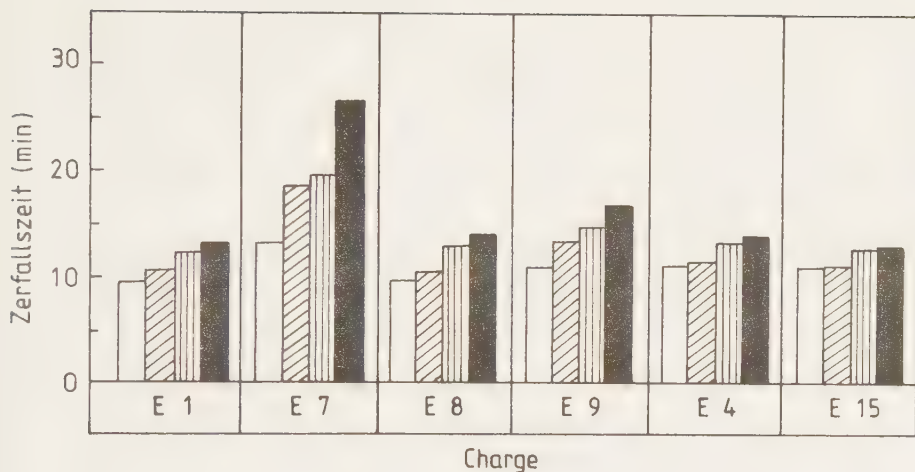


Abb. 24 Einfluß der Weichmacher und der Weichmacherkonzentration auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Filmtabletten mit Poly(meth)acrylsäureester-Überzügen bei 2-jähriger Lagerung

- Eingangswert
- Lagertemperatur: 20°C
- Lagertemperatur: 30°C
- Lagertemperatur: 40°C

Charge E 1: 23% Diethylphthalat

Charge E 7: 23% Rizinusöl

Charge E 8: 23% Triacetin

Charge E 9: 23% Dibutylphthalat

Charge E 4: 12% Diethylphthalat

Charge E 15: 46% Diethylphthalat

5. Einfluß des Lacklösungs- bzw. Dispersionsmittels auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten

Die Zusammensetzung des Lacklösungsmittels bei der Herstellung magensaftresistenter Zubereitungen kann Filmeigenschaften wie Haftfestigkeit oder Wasserdampfdurchlässigkeit beeinflussen (105,175,176).

Auch mit Auswirkungen des Lösungsmittels auf das Lagerverhalten muß gerechnet werden.

Deshalb wurde die Lagerstabilität weiterer Chargen von Filmtabletten untersucht, die unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische hergestellt worden waren.

Wie Abb. 25 und 26 zeigen, war vor allem die Lagerstabilität der aus wäßrigen, mit Ammoniak neutralisierten Lösungen von Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat hergestellten Filmtabletten unbefriedigend. So kam es bei Lagerung von Charge C 14 (Abb. 25) bei der Belastungstemperatur von 40°C nach 12 Monaten zu Zerfallszeiten von über 60 Minuten. Auch bei Lagerung bei 20°C war nach 2 Jahren der Grenzwert 60 Minuten erreicht. Zusätzlich waren die Formlinge nach dem Resistenztest stark aufgequollen, ohne daß Risse im Überzug zu finden waren. Wie Abb. 25 ebenfalls zeigt, führte eine Änderung der quantitativen Zusammensetzung des Lösungsmittels nicht zu Veränderungen im Lagerverhalten.

Aus Abb. 26 geht hervor, daß eine Verwendung der neutralisierten, wäßrigen Lösung von HPMCP innerhalb von 2 Jahren bei Lagerung bei 40°C zu einem vollständigen Verlust der Säureresistenz führte.

Auch bei 20°C traten nach 2 Jahren einzelne nicht resistente Formlinge auf. Eine Verwendung von Aceton/Isopropanol anstelle von Ethylacetat/Isopropanol als Lösungsmittel für den Filmbildner hatte keine Auswirkungen auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten der Zubereitungen.

In Abb. 27 sind Einflüsse der Lösungs- bzw. Dispersionsmittel auf die Lagerstabilität von Filmtabletten mit Poly(meth)acrylsäureester-Überzügen dargestellt. Es fällt auf, daß die unter Verwendung des wäßrigen Überzugssystems hergestellten Film-

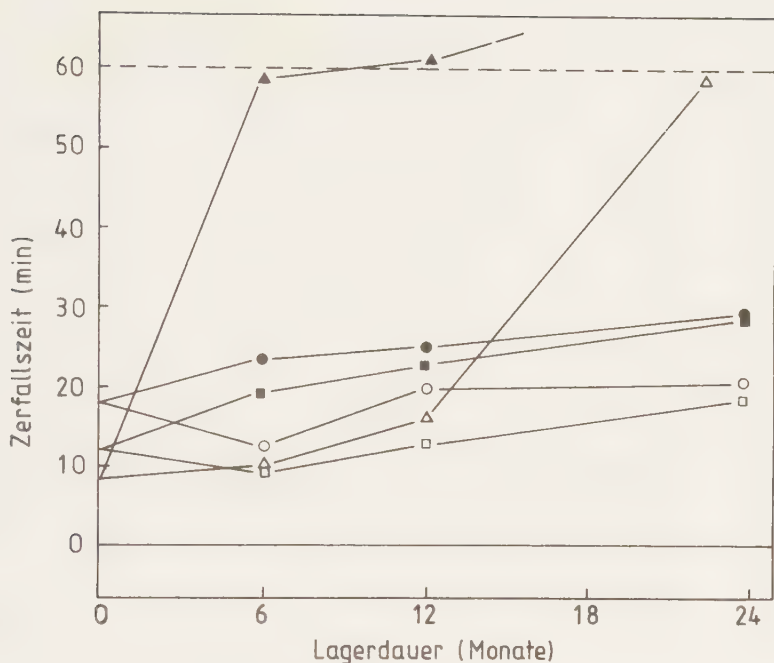


Abb. 25 Einfluß des Lacklösungsmittels auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen unter Lagerung bei 20°C und 40°C

- Charge C 1 20°C (Lösungsmittel: Ethylacetat : Isopropanol 1 : 1)
- Charge C 1 40°C (Lösungsmittel: Ethylacetat : Isopropanol 1 : 1)
- Charge C 5 20°C (Lösungsmittel: Ethylacetat : Isopropanol 3 : 2)
- Charge C 5 40°C (Lösungsmittel: Ethylacetat : Isopropanol 3 : 2)
- △- Charge C 14 20°C (Lösungsmittel: Wasser, ammoniakalisch)
- ▲- Charge C 14 40°C (Lösungsmittel: Wasser, ammoniakalisch)

tabletten der Charge E 19 keine ungünstigeren Lagereigenschaften aufwiesen als Charge E 1 und E 13, die unter Verwendung organischer Lacklösungen hergestellt wurden. Lediglich die Zerfallszeiten lagen bei der Charge E 19 höher als bei der vergleichbaren Charge E 1. Zwischen Charge E 1 (Lösungsmittel Aceton : Isopropanol 1 : 1) und Charge E 13 (Lösungs-

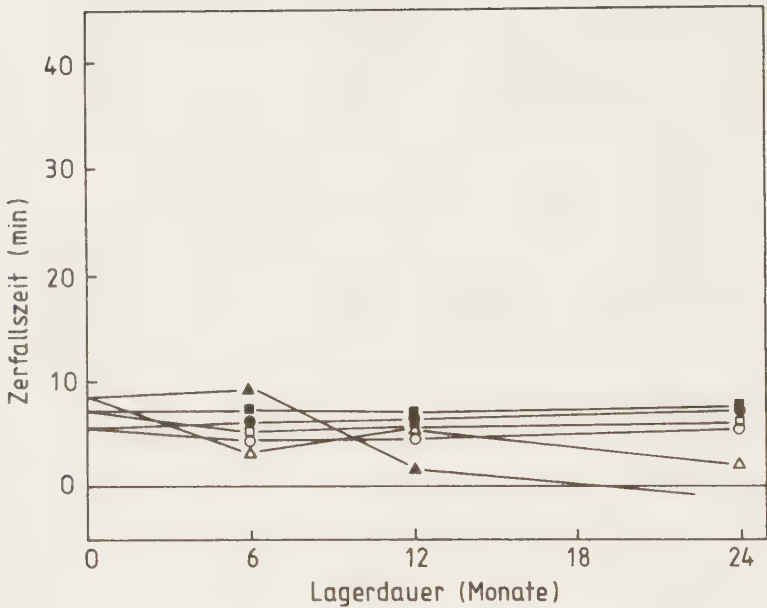


Abb. 26 Einfluß des Lacklösungsmittels auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen unter Lagerung bei 20°C und 40°C

- Charge H 1 20°C (Lösungsmittel: Ethylacetat :
- 40°C Isopropanol 1 : 1)
- Charge H 6 20°C (Lösungsmittel: Aceton :
- 40°C Isopropanol 1 : 1)
- △- Charge H 14 20°C (Lösungsmittel: Wasser,
- ▲- 40°C ammoniakalisch)

mittel Aceton : Isopropanol 3 : 2) waren keine Unterschiede im Lagerverhalten festzustellen. Auch bei Verwendung von Ethylacetat anstelle von Aceton bei Charge E 16, die in Abb. 27 nicht aufgenommen ist, lagen gleiche Verhältnisse wie bei Charge E 1 vor.

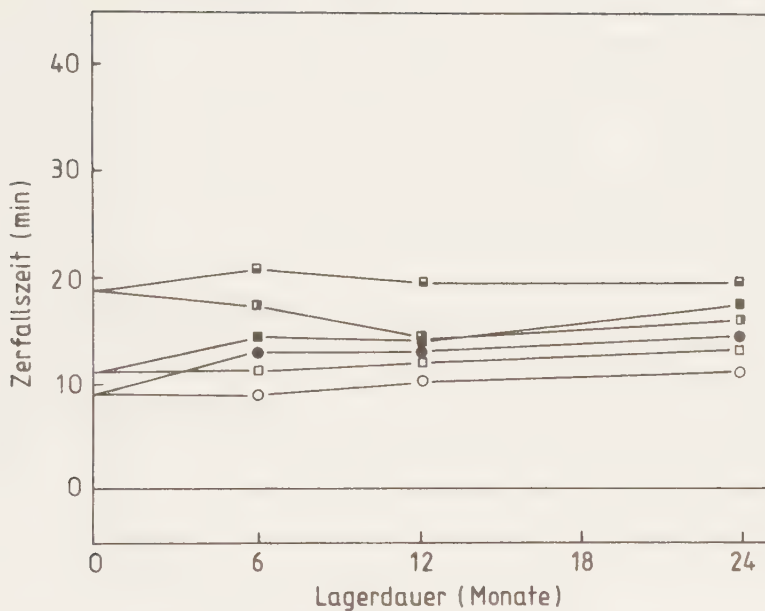


Abb. 27 Einfluß des Lacklösungs- bzw. Dispersionsmittels auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit Poly(meth)acrylsäureester-Überzügen unter Lagerung bei 20°C und 40°C

- Charge E 1 20°C (Lösungsmittel: Aceton : 40°C Isopropanol 1 : 1)
- Charge E 13 20°C (Lösungsmittel: Aceton : 40°C Isopropanol 3 : 2)
- Charge E 19 20°C (Wäßrige Dispersion) 40°C

6. Einfluß von Pigmenten auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten

Pigmentzusätze zu magensaftresistenten Filmen bewirken bei der Einfärbung eine Verbesserung der Deckkraft der Überzüge. Häufig wird ein Zusatz von Pigmenten gefordert, um bei der Herstellung von Filmtabletten die Klebeneigung der Filmbildner zu vermindern (102). Farbpigmente oder Weißpigmente können auch Filmeigenschaften wie Permeabilität und Löseverhalten beeinflussen (177,178).

In vorliegender Untersuchung interessierte der Einfluß der Pigmente auf das Lagerverhalten der magensaftresistenten Filmtabletten.

Wie Abb. 28 zeigt, kann bei Zusatz von Buntpigmenten zu HPMCP-Überzügen kein Unterschied in den Zerfallszeiten bei der Lagerung festgestellt werden. Bei Verwendung eines Celluloseacetatphthalat-Überzuges mit Farbpigmenten (Charge C 13) wurde im Vergleich zum entsprechenden pigmentfreien Überzug (Charge C 1) zunächst eine Zerfallsbeschleunigung festgestellt. Der Vergleich des Verhaltens beider Chargen macht deutlich, daß bei den farbigen Filmtabletten die Zerfallszeitverzögerung stärker ausgeprägt ist. Während Charge C 1 bei Lagerung bei 40°C innerhalb von 2 Jahren eine Zerfallszeitverschiebung von 17 auf 28 Minuten erfuhr, kam es bei Charge C 13 zu einem Anstieg der Zerfallszeit von 6 auf 22 Minuten. Auch Lagerung bei 20°C führte bei Charge C 13 zu einem Zerfallszeitanstieg.

Bei der Herstellung von Poly(meth)acrylat-Überzügen ist ein Zusatz von Pigmenten, in der Regel Talkum, erforderlich, um ein Verkleben der Dragees bei der Herstellung zu verhindern (102). Wie Abb. 29 entnommen werden kann, führte ein teilweiser Ersatz von Talkum durch Buntpigment (Charge E 17) nicht zu unterschiedlichem Lagerverhalten. Der Zerfallszeitanstieg bei der Belastung von 40°C ist nahezu identisch. Bei einem Verzicht auf Talkum (Charge E 12) ist die Zerfallszeit zunächst niedriger, der Anstieg der Zerfallszeit bei der Lagerung ist aber stärker ausgeprägt. Außerdem traten nach 2-jähriger Lagerung im Resistenztest Mängel bei den Chargen auf,

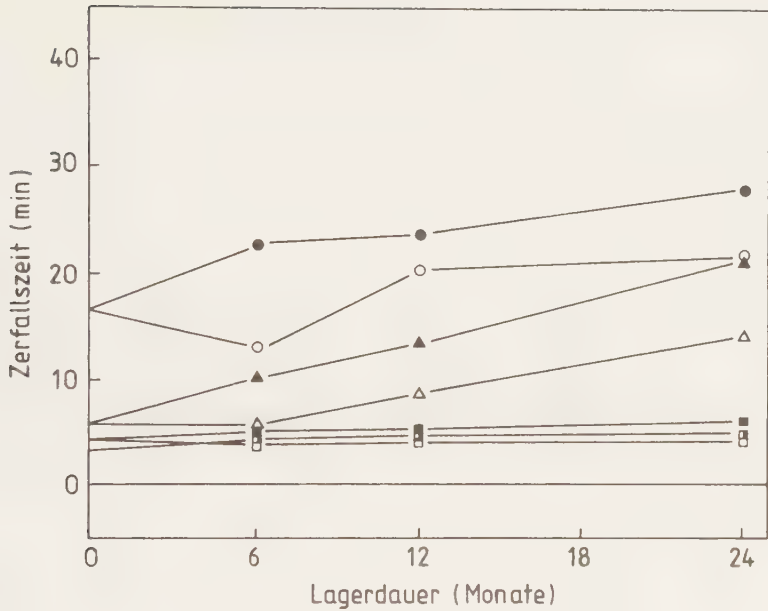


Abb. 28 Einfluß von Pigmenten auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit CAP- und HPMCP-Überzügen unter Lagerung bei 20°C und 40°C

- o- Charge C 1 20°C (CAP-Grundrezeptur, pigmentfrei)
- 40°C pigmentfrei)
- △- Charge C 13 20°C (Zusatz von Buntpigment zu CAP-Film)
- ▲- 40°C pigmentfrei)
- Charge H 1 20°C (HPMCP-Grundrezeptur, pigmentfrei)
- 40°C pigmentfrei)
- ◻- Charge H 13 40°C (Zusatz von Buntpigment zu HPMCP-Film)

die weniger Pigmente enthielten. Einzelne Formlinge waren dann aufgerissen oder stark aufgequollen.

Bei Ersatz von Talkum durch Magnesiumstearat war innerhalb einer Lagerdauer von 2 Jahren bei 40°C kein signifikanter Zerfallszeitanstieg festzustellen.

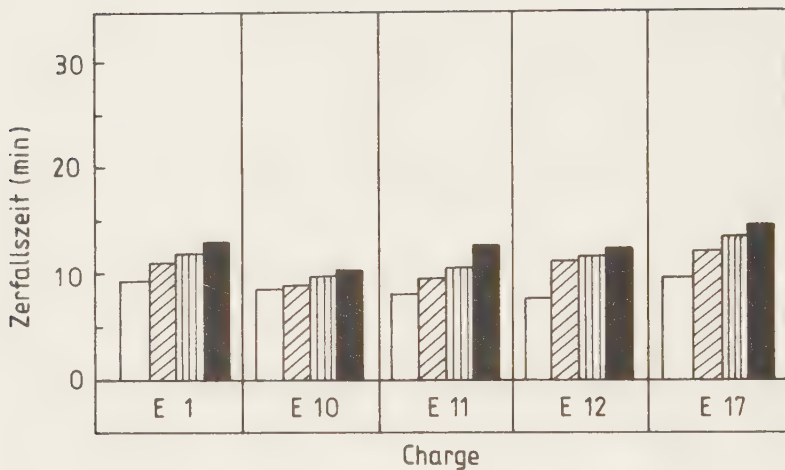


Abb. 29 Einfluß von Pigmenten auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Filmtabletten mit Poly(meth)acrylsäureester-Überzügen bei 2-jähriger Lagerung

-  Eingangswert
-  Lagertemperatur: 20°C
-  Lagertemperatur: 30°C
-  Lagertemperatur: 40°C

Charge E 1: Grundrezeptur

Charge E 10: Ersatz von Talkum durch Magnesiumstearat

Charge E 11: Verzicht auf Zusatz von Cellulose

Charge E 12: Verzicht auf Zusatz von Talkum

Charge E 17: Teilweiser Ersatz von Talkum durch Rotpigment

7. Einfluß von Arzneistoffen auf die Lagerstabilität
magensaftresistenter Filmtabletten

In den vorliegenden Untersuchungen an magensaftresistenten Fertigarzneimitteln konnte festgestellt werden, daß häufig Resistenz- und Zerfallsprobleme bei Zubereitungen mit ionischen Wirkstoffen oder bei Pankreatinpräparaten auftraten.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde der Einfluß von Digitoxin, Pankreatin und Eisensulfat auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten untersucht. Als Vergleiche dienten entsprechende Placebofilmtabletten. Die Arzneistoffe wurden ausgewählt, da sie in der Praxis häufig magensaftresistent überzogen werden.

Wie Abb. 30 zeigt, wiesen Zubereitungen mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen keine Unterschiede im Verhalten zwischen Placebo-, Digitoxin- und Pankreatinfilmtabletten bei Lagerung bei 40°C auf. Auch die Forderung nach Säureresistenz wurde bei allen Zubereitungen erfüllt. Die magensaftresistenten Eisensulfat-Filmtabletten wiesen bei Lagerung bei erhöhter Temperatur innerhalb von 2 Jahren eine Zerfallszeitverzögerung von 7 auf 25 Minuten auf.

Bei Filmtabletten mit Eudragit®-Überzügen war der Anstieg der Zerfallszeit bei 40°C bei den Eisentabletten ebenfalls am stärksten ausgeprägt (Abb. 31).

Auch Pankreatinfilmtabletten wiesen eine stärkere Zerfallszeitzunahme auf als Digitoxin- und Placebotabletten.

Wie Abb. 32 zeigt, war der bei Placebofilmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen bei 40°C feststellbare Zerfallszeitanstieg bei magensaftresistenten Eisensulfattabletten besonders stark ausgeprägt. Innerhalb einer Lagerdauer von 2 Jahren stieg die Zerfallszeit von 10 auf etwa 35 Minuten an und auch bei Lagerung bei 20°C kam es zu einer Verzögerung der Zerfallszeit auf 16 Minuten. Pankreatinfilmtabletten mit CAP-Überzug wiesen im Vergleich zu den Placebotabletten etwas ungünstigeres Lagerverhalten auf, da die Zerfallszeit ebenfalls stärker anstieg.

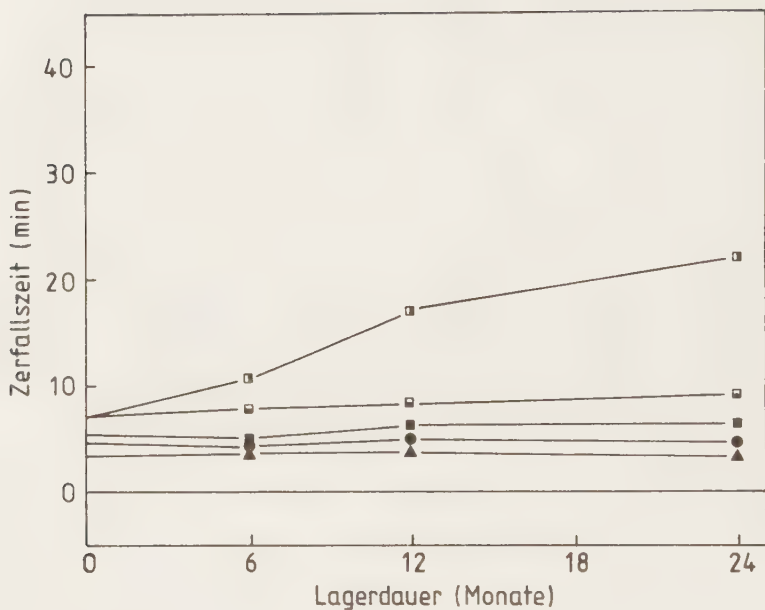


Abb. 30 Einfluß von Arzneistoffen auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen unter Lagerung bei 20°C und 40°C

- Charge Pl 3 (Placebofilmtabletten) 40°C
- Charge D 3 (Digitoxinfilmtabletten) 40°C
- ▲- Charge P 3 (Pankreatinfilmtabletten) 40°C
- Charge F 3 (Eisensulfatfilmtabletten) 20°C
- Charge F 3 40°C

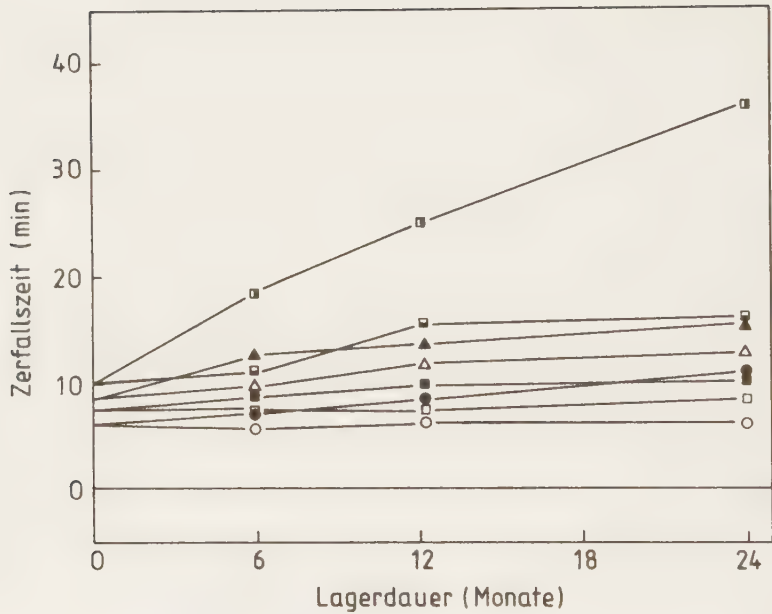


Abb. 32 Einfluß von Arzneistoffen auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen unter Lagerung bei 20°C und 40°C

- Charge Pl 1 (Placebofilmtabletten) 20°C
- 40°C
- Charge D 1 (Digitoxinfilmtabletten) 20°C
- 40°C
- △- Charge P 1 (Pankreatinfilmtabletten) 20°C
- ▲- 40°C
- ▣- Charge F 1 (Eisensulfatfilmtabletten) 20°C
- ▢- 40°C

Möglichkeiten einer Stabilisierung, aufgezeigt bei magensaftresistenten Eisensulfat-tabletten mit Celluloseacetat-phthalat-Überzug können Abb. 33 entnommen werden. Es wird deutlich, daß der Anstieg der Zerfallszeit bei Lagerung bei 40°C nicht ausschließlich durch den Filmüberzug bedingt ist, sondern auch durch Nachhärtung des Tablettenkernes: Bei Lagerung nicht überzogener Eisentabletten kommt es innerhalb von 18 Monaten zu einem Anstieg der Zerfallszeit von 8 auf 16 Minuten. Die starke Zerfallszeitzunahme der magensaftresistenten Zubereitung (Charge F 1) zeigt aber, daß in erster Linie der Filmüberzug die Lagerinstabilität bedingt. Eine Verbesserung der Lagerstabilität wird erreicht durch eine Senkung der Lagertemperatur auf 30°C. Bei Anwendung eines CAP-Überzuges mit 36% Weichmacheranteil kann bei Lagerung bei 30°C die Zerfallszeit über 2 Jahre konstant gehalten werden. Bei einer Lagertemperatur von 40°C ist eine Stabilisierung durch Erhöhung des Weichmacheranteils nicht möglich.

Eine praktizierte Möglichkeit der Stabilisierung besteht darin, eine isolierende Schutzschicht zwischen Kern und magensaftresistenten Überzug aufzubringen. Wie die Befunde bei Charge F 5 zeigen, führt dies allerdings zu einer höheren Zerfallszeit.

Dadurch wird zumindest im vorliegenden Beispiel die mäßig ausgeprägte Schutzwirkung in Frage gestellt.

Bei den Pankreatinfilmtabletten mit CAP-Überzug konnte auch bei Lagerung bei 40°C eine Stabilisierung durch Filmüberzüge mit höherem Weichmacheranteil erreicht werden. So wies Charge P 2 während 2 Jahren Lagerung bei 40°C unveränderte Zerfallszeiten auf.

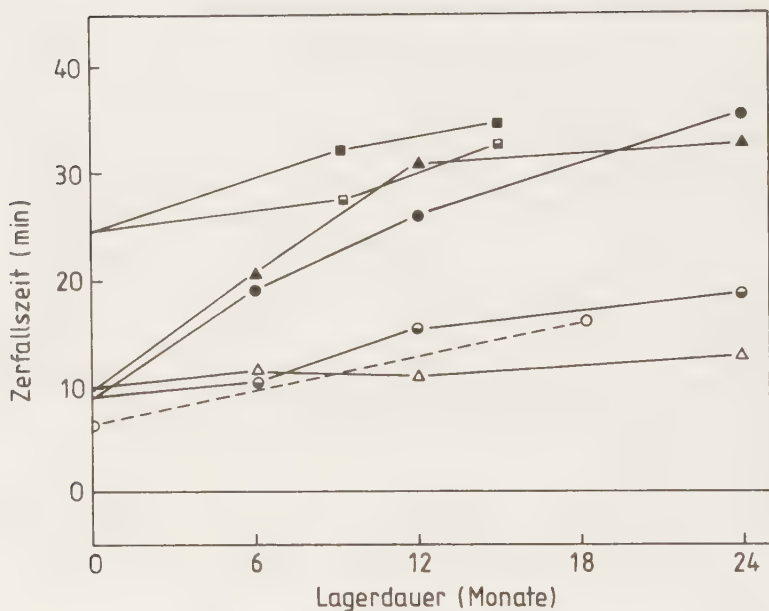


Abb. 33 Möglichkeiten der Stabilisierung des Zerfallsverhaltens magensaftresistenter Eisensulfat-Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen unter Lagerung bei 30°C und 40°C

--o-- nicht überzogene Eisensulfattabletten 40°C

-●- Charge F 1 40°C

-○- 30°C

-△- Charge F 2 (Weichmacheranteil: 36%) 40°C

-▲- 30°C

Charge F 5 (Isolierfilm aus Hydroxypropyl-

-■- methylcellulose) 40°C

-□- 30°C

8. Einfluß erhöhter Luftfeuchte auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten

Bei der Untersuchung magensaftresistenter Fertigarzneimittel konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß eine Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte das Auftreten von Resistenz- und Zerfallsmängeln beschleunigt.

Auch ältere Untersuchungen zeigen, daß vor allem bei Celluloseacetatphthalat Abbauvorgänge durch erhöhte Luftfeuchte gefördert werden (129). Einige ausgewählte Chargen selbsthergestellter magensaftresistenter Filmtabletten wurden deshalb bei einer Lagertemperatur von 30°C und einer relativen Feuchte von 70% gelagert und auf Resistenz und Zerfall untersucht.

Auf eine mögliche Beeinflussung der Stabilität durch Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte kann aus der Bestimmung des Tabletengewichts geschlossen werden. Es zeigte sich, daß bei 70% relativer Feuchte gelagerte Proben eine Gewichtszunahme von 3 - 6% gegenüber den gleichen Proben bei Lagerung bei 30°C aufwiesen.

Wie Abb. 34 zeigt, wurde bei Charge C 14, die auch bei Lagerung bei 30°C ungünstiges Lagerverhalten zeigte, bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte der Zerfallszeitanstieg beschleunigt. Auch bei Charge C 1 wurde ein stärkerer Anstieg durch den Feuchteeinfluß beobachtet, während Filmtabletten mit HPMCP- und Eudragit®-Überzügen in ihrem Zerfallsverhalten nicht beeinflußt wurden. Bei diesen Zubereitungen traten vermehrt Resistenzmängel auf: Bei Charge H 11 (HPMCP-Überzug ohne Weichmacher) und Charge E 8, einer Filmtablette mit Triacetin als Weichmacher im Eudragit-Überzug, traten nach 18 Monaten Lagerdauer Resistenzverluste ein. Bei Charge H 10 mit Triacetin als Weichmacher waren die Formlinge nach Durchführung des Resistenztests stark aufgequollen.

Insgesamt waren die Auswirkungen der Luftfeuchte auf die Lagerstabilität geringer als erwartet und bei den untersuchten Fertigarzneimitteln festgestellt.

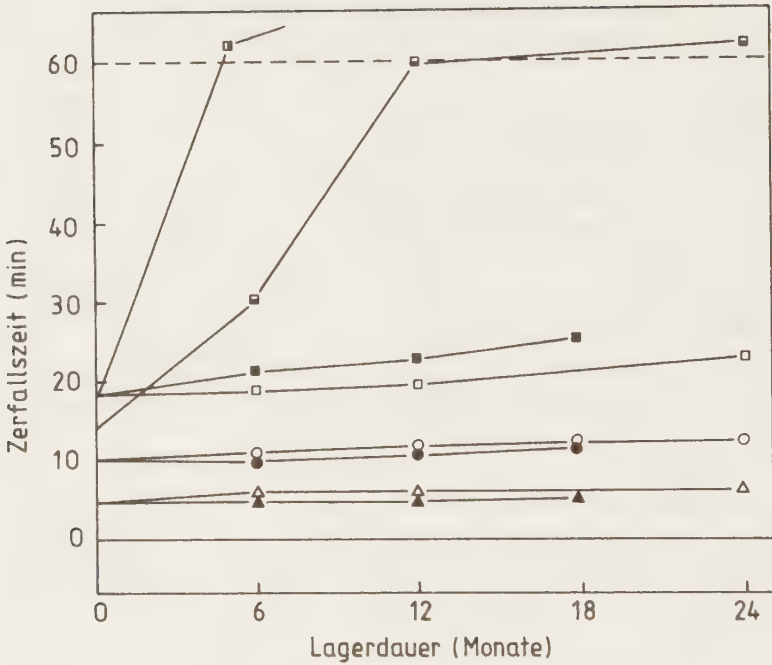


Abb. 34 Einfluß erhöhter Luftfeuchte auf das Zerfallsverhalten magensaftresistenter Filmtabletten unter Lagerung bei 30°C

-o- Charge E 1 (Eudragit®-Überzug) 30°C

-●- 30°C, 70% rel. F.

-Δ- Charge H 1 (HPMCP-Überzug) 30°C

-▲- 30°C, 70% rel. F.

-□- Charge C 1 (CAP-Überzug) 30°C

-■- 30°C, 70% rel. F.

Charge C 14 (CAP-Überzug, aufgetragen aus wäßriger Lösung) 30°C

-□- 30°C, 70% rel. F.

9. Diskussion der Ergebnisse

Die Stabilitätsprüfung bei 64 Chargen magensaftresistenter Filmtabletten eigener Herstellung ergab, daß im Vergleich zu magensaftresistenten Fertigarzneimitteln günstigere Lagereigenschaften vorlagen. Auch nach 2-jähriger Lagerung unter der Belastungstemperatur von 40°C entsprachen 59 der insgesamt hergestellten Chargen den Anforderungen der Ph. Eur., eine Zubereitung wies Zerfallszeiten von über 60 Minuten auf und bei 4 Chargen ging die Säureresistenz verloren.

Innerhalb der vom Arzneibuch angegebenen Grenzwerte traten häufiger Veränderungen, in der Regel Zerfallszeitverzögerungen, auf. Durch geeignete Rezepturen konnte eine Stabilisierung der Zerfallszeiten über 2 Jahre erreicht werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit Befunden überein, in denen die Stabilität magensaftresistenter Zubereitungen positiv beurteilt wird (144,145). Auch diese Untersuchungen wurden in der Regel mit überzogenen Placebotabletten durchgeführt.

Wie die vorliegenden Untersuchungen jedoch zeigen, treten größere Probleme dann auf, wenn arzneistoffhaltige Tabletten überzogen werden. Dabei müssen auch Zerfallszeitänderungen des reinen Kernes bei der Lagerung beachtet werden.

Aus den Befunden lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen

Die geringen Zerfallszeitänderungen bei Lagerung von Filmtabletten mit HPMCP auch bei höheren Temperaturen und bei erhöhter Luftfeuchte bestätigen Untersuchungsergebnisse, wonach chemische Abbauvorgänge bei dieser Lacksubstanz geringer ausgeprägt sein sollen als bei Celluloseacetatphthalat (70,134).

Probleme ergaben sich bei HPMCP-Überzügen dadurch, daß bei Lagerung häufiger Resistenzverluste oder Resistenzmängel beobachtet wurden. Als Resistenzmängel müssen auch Aufquellvorgänge gewertet werden, da kein optimaler Schutz der Arzneistoffe gewährleistet ist, wenn im Resistenztest Flüssigkeit in den Kern eindringt. Ein Vorschlag des Herstellers von HPMCP,

durch Zusatz von Schellack eine Erhöhung der Dichtigkeit zu bewirken, muß in Zusammenhang mit diesem Problem gesehen werden (70).

Resistenzmängel traten verstärkt bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte und bei Anwendung eines wäßrigen Überzugssystems auf. Auch Weichmacherart und Weichmachermenge können Einfluß auf das Resistenzverhalten nehmen.

Besonders ungünstig verhielt sich der Überzug, der unter Verwendung einer wäßrig-ammoniakalischen Lösung von HPMCP hergestellt wurde. Bei diesen Zubereitungen ging nach 2 Jahren Lagerung bei der Belastungstemperatur von 40°C die Säureresistenz verloren. Dies kann auch auf das Vorhandensein von Spuren von Ammoniak im Überzug zurückgeführt werden (109), zumal Ammoniak als alkalische Substanz in der Lage ist, Esterspaltungen zu katalysieren.

Andere wäßrige Überzugssysteme, die in letzter Zeit beschrieben wurden und HPMCP in Form von wäßrigen Suspensionen zur Anwendung bringen, weisen möglicherweise günstigere Eigenschaften auf. Allerdings läßt die Verwendung von Wasser, das wie auch organische Lösungsmittel in Spuren im Überzug zurückbleiben kann (181), Stabilitätseinbußen bei der Lagerung möglich erscheinen.

Für HPMCP wird auch vorgeschlagen, auf Weichmacher zu verzichten (70,174). Nach unseren Untersuchungen erscheint aus Gründen der Stabilität ein Zusatz von 10 - 20% Weichmacher bezogen auf den Filmbildner als sinnvoll. Bei Verwendung größerer Mengen traten im Gegensatz zu CAP wieder vermehrt Stabilitätsprobleme auf.

Auch auf Verwendung höher konzentrierter Lacklösungen sollte verzichtet werden, weil dadurch Fehlstellen im Film, die häufig erst bei der Lagerung erkennbar werden, eintreten können.

Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen

Bei Filmtabletten mit CAP traten häufig Zerfallszeitverzögerungen bei der Lagerung ein. Diese werden auf Spaltung des Phthalsäurehalbesters zurückgeführt (134,136).

Die Zerfallszeiten der untersuchten Zubereitungen lagen jedoch auch nach 2-jähriger Lagerung bei der Belastungstemperatur von 40°C mit einer Ausnahme innerhalb des Grenzwertes 60 Minuten des Arzneibuches. Resistenzmängel traten bei Verwendung von Rizinusöl als Weichmacher auf. Entgegen den Angaben der Lackhersteller kann dieses aus Stabilitätsgründen keineswegs empfohlen werden (145).

Zerfallszeitverzögerungen waren besonders ausgeprägt bei Verwendung der wäßrigen Filmbildnerlösung, bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte sowie bei arzneistoffhaltigen Zubereitungen mit Eisensulfat oder Pankreatin als Wirkstoff. Dabei konnte durch eine Trennung des Arzneistoffes vom Überzug mit Hilfe einer Sperrschicht von Hydroxypropylmethylcellulose zwar eine bescheidene Stabilisierung erreicht werden, insgesamt traten jedoch zugleich deutliche Erhöhungen der Zerfallszeit ein.

Im Falle der wäßrigen Celluloseacetatphthalatlösungen sind möglicherweise auch Spuren von Ammoniak an der Zersetzung des Filmbildners beteiligt (109).

Pigmente, die einen deutlichen Anstieg der Zerfallszeit bei der Lagerung bewirken, können offenbar ebenfalls Abbauvorgänge beschleunigen.

Entgegen anderen Angaben (105,162) erwies es sich bei unseren Untersuchungen als vorteilhaft, hier höhere Weichmacherkonzentrationen einzusetzen. Diese höheren Weichmacheranteile vermochten, die Zerfallszeit bei der Lagerung zu stabilisieren.

Lagerstabilität magensaftresistenter Filmtabletten mit Poly-(meth)acrylsäureester-Überzügen

Die Befunde der Stabilitätsprüfung magensaftresistenter Filmtabletten mit Eudragit®-Überzügen zeigen, daß bei Zusatz von Pigmenten und ausreichender Mengen Weichmacher sehr gute Lagerstabilitäten zu erzielen sind. Sowohl deutliche Zerfallsverzögerungen als auch Resistenzverluste treten selten auf. Bei allen Zubereitungen ist in der ersten Phase der Lagerung ein geringer Anstieg der Zerfallszeit festzustellen. Dies deckt sich mit Befunden von Lippold (163), der beobachtete, daß eine Oberflächenhydrolyse des Überzugsmaterials rasch zum Stillstand kommt.

Ungünstige Einflüsse auf die Lagerstabilität üben Arzneistoffe in den Tabletten, in erster Linie Eisensulfat und Pankreatin, aus. Es kam zu stärkeren Zerfallszeitanstiegen bei Lagerung bei erhöhter Temperatur.

Resistenzverluste traten bei Anwendung niedriger Weichmacherkonzentrationen, sowie bei Verwendung von Rizinusöl als Weichmacher auf. Auch ein Verzicht auf Pigmentzusätze, die zwar die Herstellung aufwändiger machen, aber vom Hersteller als erforderlich angesehen werden (172,178), führt zu Resistenzverlusten bei der Lagerung.

Bei Lagerung auftretende Elastizitätsverluste (164) können durch Zusatz geeigneter Weichmacher in ausreichender Menge kompensiert werden.

Nach unseren Erfahrungen erscheinen 25 - 50% Weichmacher bezogen auf den Filmbildneranteil als sinnvoll. Der Einsatz solcher hohen Weichmacherkonzentrationen bewirkte wie bei den CAP-Filmen Verzögerungen bzw. Verhinderung des Zerfallszeitanstiegs.

Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte führte bei den Eudragit®-Zubereitungen nicht zu Destabilisierungen.

Lediglich bei Verwendung von Triacetin, das im Vergleich zu Diethylphthalat schneller abgebaut werden soll, traten bei Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte Resistenzverluste auf. Vermutlich ist nach Zersetzung des Weichmachers die plastifizierende Wirkung für die verhältnismäßig spröden Poly(meth)-acrylat-Filme zu gering.

Die Verwendung von Eudragit L 30 D[®], einer handelsüblichen wäßrigen Lackdispersion, führte zu Filmtabletten, die während des Lagerzeitraums keinerlei Stabilitätsmängel zeigten. Im Gegensatz zu den anderen Filmbildnern war es hier möglich, auch aus wäßrigen Auftragssystemen stabile Zubereitungen anzufertigen.

III. Nachweis lagerungsbedingter Alterungsvorgänge bei
magensaftresistenten Filmen durch gesteuerte Pyrolyse
und infrarotspektroskopische Untersuchungen

Bei der Prüfung der Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel und selbst hergestellter magensaftresistenter Filmtabletten wurden teilweise erhebliche Veränderungen im Resistenz- und Zerfallsverhalten der Zubereitungen festgestellt. Es liegt nahe, daß für solche Stabilitätseinbußen in erster Linie lagerungsbedingte Veränderungen der Überzüge verantwortlich sind. Hierüber liegen bisher nur wenige Befunde vor. Delporte (131) führt Stabilitätsverluste isolierter magensaftresistenter Filme aus Celluloseacetatphthalat auf Esterspaltungen zurück. Er konnte bei der Lagerung einen Anstieg der Konzentration an freier Phthalsäure nachweisen, wobei vor allem bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte (62, 156), in Gegenwart von Säuren und Laugen (156) sowie Salzen (161) mit solchen Hydrolysen zu rechnen ist.

Auch bei Hydroxypropylmethylcellulosephthalat wird die Möglichkeit einer geringen Abspaltung von Phthalsäure eingeräumt (70).

Über die Zersetzung magensaftresistenter Poly(meth)acrylsäure-ester-Überzüge liegen, soweit uns bekannt, keine Befunde vor. Bei granulierter Lacksubstanz wurde bei Lagerung im alkalischen Milieu eine Oberflächenhydrolyse beobachtet (163). Bei Retardfilmen auf Polymethacrylat-Basis wird von Filmversprödungen berichtet (164), Ursachen dafür werden nicht genannt.

Über Einflüsse von Weichmachern auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Filme liegen keine Angaben vor. Vermutungen, wonach Filmversprödungen bei der Lagerung auf Zersetzung der Weichmacher zurückzuführen sind (164), wurden bisher nicht mit Untersuchungen belegt.

Es war daher das Ziel der vorliegenden Untersuchungen, mit Hilfe geeigneter Methoden die Stabilität magensaftresistenter Filme und weichmacherhaltiger magensaftresistenter Filme bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte und bei erhöhter Temperatur zu untersuchen.

Von Interesse war auch die Frage, inwieweit Ergebnisse, die bei isolierten Filmen erhalten wurden, auf Überzüge auf Tabletten übertragbar sind.

Zur Untersuchung der Alterungsvorgänge wurde das Verfahren der Pyrolyse herangezogen und eine entsprechende Bestimmungsmethode entwickelt. Pyrolyseuntersuchungen mit massenspektrometrischer Auswertung werden unter anderem in der Kunststoffchemie bei der Strukturaufklärung und bei Identifizierungen durchgeführt (165).

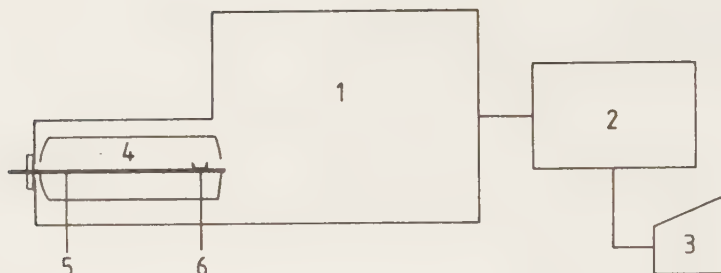
Das Verfahren der Pyrolyse bietet auch die Möglichkeit, Alterungsvorgänge bei Kunststoffen aufgrund von Veränderungen der zur Zersetzung notwendigen Temperatur nachweisen zu können. Die dabei auftretenden Abbauprodukte können massenspektroskopisch identifiziert werden (128,165).

In den vorliegenden Untersuchungen wurden magensaftresistente Filme aus Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), Polymethacrylat (Eudragit®) und Schellack untersucht.

Verglichen wurden dabei frisch hergestellte Filme mit solchen, welche 3 - 12 Monate bei 40°C sowie bei 60°C und 80% relativer Luftfeuchte gelagert waren.

Die Filme wurden direkt in der Ionenquelle des Massenspektrometers unter Verwendung eines linearen Temperaturprogramms von 50°C bis 350°C mit einer Aufheizrate von 20°C pro Minute pyrolysiert. Ab 350°C wurde isotherm gearbeitet. Die erhaltenen Ionenstromkurven wurden sofort auf Datenträger abgespeichert (Abb. 35).

Neben der Aufnahme des Gesamtionenstroms im Massenspektrometer wurden Massenspektren bei den Pyrolysetemperaturen aufgenommen, bei denen Zersetzungspeaks auftraten. Es konnten auch bestimmte Molekülmassen einzeln abgerufen werden. Somit bestand die Möglichkeit, den Zersetzungspeaks bei verschiedenen Temperaturen eindeutig Zersetzungsprodukte zuzuordnen. Dabei hat sich gezeigt, daß für die hier durchgeführten Untersuchungen der Temperaturbereich zwischen 50°C und 350°C maßgebend ist, in dem noch keine Zersetzung des Grundgerüsts stattfindet, sondern nur bestimmte niedermolekulare Molekülbestandteile freigesetzt werden. Diese sind für den Mechanis-



- 1 Massenspektrometer (HP GCMS-Anlage 5985)
- 2 Datenträger
- 3 Terminal
- 4 Heizgerät zur pyrolytischen Zersetzung der Probe
- 5 Schubstange zum Einbringen der Probe
- 6 Probenriegel

Abb. 35 Schematische Darstellung der Geräteanordnung bei der Durchführung der gesteuerten Pyrolyse im Massenspektrometer

mus der Alterung aufschlußreich. Die Bezeichnung Pyrolyse bezieht sich daher im folgenden auf diese Abspaltung von Bruchstücken, nicht auf Zersetzung des Grundgerüsts.

In den folgenden Abbildungen sind Totalionenstromkurven, die bei der Zersetzung der magensaftresistenten Filme erhalten wurden, dargestellt.

Der Totalionenstrom ist der durch die Gesamtheit der pyrolytisch abgespaltenen Bruchstücke im Massenspektrometer hervorgerufene Ionenstrom.

Daneben sind in weiteren Abbildungen Ionenstromkurven einzelner Massen dargestellt.

Ergänzend zu den Pyrolyseuntersuchungen wurden die Filme infrarotspektroskopisch untersucht, um die Zersetzungsreaktionen mit einer weiteren Nachweismethode zu bestätigen. Dabei wurden die Filme direkt in den Lichtstrahl des Infrarotspektrometers gebracht.

1. Abbauvorgänge bei Celluloseacetatphthalat-Filmen

Wie aus Abb. 36 hervorgeht, treten bei der Aufnahme des Totalionenstroms bei der Pyrolyse von Celluloseacetatphthalat-Filmen im Massenspektrometer bei gelagerten Filmen wesentliche Veränderungen gegenüber frischen Filmen auf.

Der frisch hergestellte Celluloseacetatphthalat-Film zersetzt sich nach etwa 13 Minuten bei 300°C, wobei als Zersetzungsprodukt Phthalsäureanhydrid identifiziert wurde. Erst bei einer Temperatur von 350°C zersetzt sich das Cellulosegerüst vollständig.

Wie Kurve II zeigt, tritt nach 1-jähriger Lagerung der Filme bei 40°C die Zersetzung schon bei niedrigeren Pyrolysetemperaturen auf. Die Zersetzungsprodukte sind mit den nachgewiesenen Abbauprodukten der frisch hergestellten Filme identisch, es handelt sich im wesentlichen um Phthalsäureanhydrid. Auch die Totalzersetzung des Grundgerüsts beginnt nach der Lagerung schon früher. Eine lagerungsbedingte chemische Filmzersetzung ist nach Lagerung bei 40°C somit nicht nachweisbar. Die im Diagramm nachweisbaren Veränderungen müssen daher Instabilitäten nicht chemischer Art zugeordnet werden.

Bei dreimonatiger Lagerung bei 60°C und 80% relativer Luftfeuchte (Kurve III) treten zwei Peaks bei etwa 140°C und 270°C auf, wobei der erste auf freie Phthalsäure, der zweite auf Phthalsäureanhydrid zurückzuführen ist. Der dritte Peak wird durch die Totalzersetzung des Grundgerüsts verursacht.

Nach 1-jähriger Lagerung bei 60°C und 80% relativer Feuchte ist bereits bei niedriger Pyrolysetemperatur ein Phthalsäurepeak zu finden (Kurve IV), wobei im Gegensatz zu Kurve I und II diese Phthalsäure nicht erst bei der Pyrolyse als Phthalsäureanhydrid abgespalten wird, sondern frei im Film vorlag.

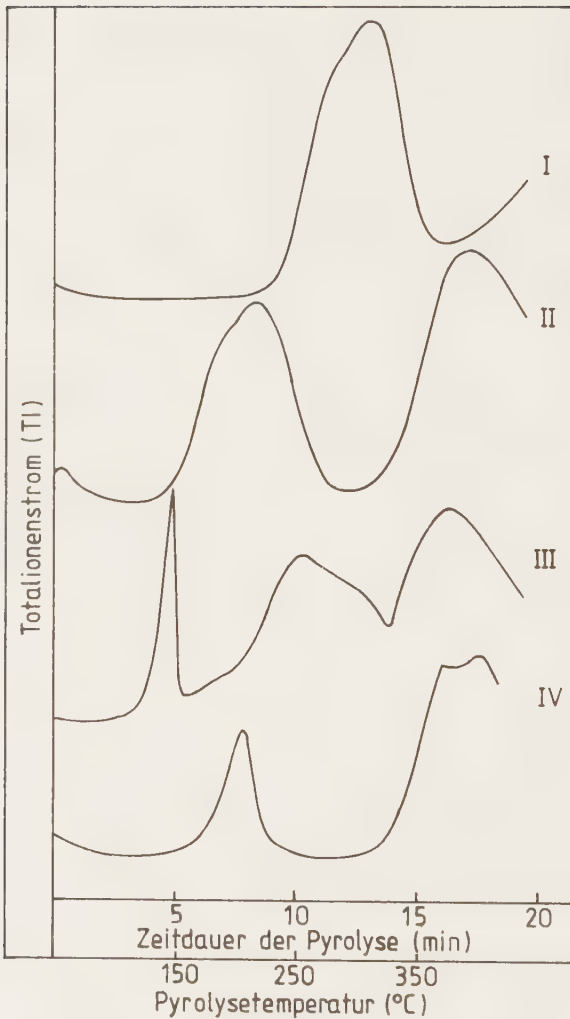


Abb. 36 Nachweis von Alterungsvorgängen bei Cellulose-acetatphthalat-Filmen bei Lagerung durch gesteuerte Pyrolyse im Massenspektrometer (ab 350°C isotherm)

I Frisch hergestellter Film
II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert
III Film, 3 Monate bei 60°C 80% rel.F. gelagert
IV Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

Bereits bei der Lagerung abgespaltene freie Phthalsäure wird bei der Pyrolyse bei niedrigerer Temperatur mit einem Peak erkennbar, der im Massenspektrometer als Phthalsäureion der Masse 149 identifiziert werden kann. Bei frischen Filmen wird hauptsächlich Phthalsäureanhydrid der Masse 148 nachgewiesen, das sich bei der Pyrolyse direkt aus Phthalsäure bildet. Durch Abruf einzelner Molekülmassen und Verfolgen der von ihnen verursachten Ionenstromkurven kann das Auftreten dieser Spaltstücke bei der Zersetzung bewiesen werden (Abb. 37). Außer Phthalsäureanhydrid der Masse 148 (Kurve I und II) tritt auch Essigsäure als Abbauprodukt bei der Pyrolyse von Celluloseacetatphthalat-Filmen auf (Kurve III). Bei Filmen, die bei erhöhter Luftfeuchte gelagert worden waren, wurde freie Phthalsäure (Fragmention mit Masse 149) gefunden, sowie in geringem Maße auch Essigsäure mit der Masse 60 (Kurve IV).

Durch Aufnahme von Massenspektren in den Maxima der Peaks im Totalionenstrom-Diagramm lassen sich Abbauprodukte bestätigen. Das Massenspektrum von Abb. 38 ist charakteristisch für Phthalsäure, wobei durch Masse 148 Phthalsäureanhydrid nachgewiesen wird, während die niedrigeren Massen typische weitere Zersetzungsprodukte wie Benzoylderivate (Masse 105) sowie Aromatenbruchstücke (Massen 39, 50, 76, 77, 78) charakterisieren (168).

Die bei erhöhter Luftfeuchte auftretenden Phthalsäureesterspaltungen bei CAP-Filmen sind nach einem Jahr vollständig abgelaufen. Nach nur dreimonatiger Lagerung kann neben der freien Phthalsäure noch im Cellulosegerüst gebundene Phthalsäure nachgewiesen werden. Dies geht aus dem Auftreten von 2 Peaks im Totalionenstrom-Diagramm (Abb. 36 Kurve III) hervor.

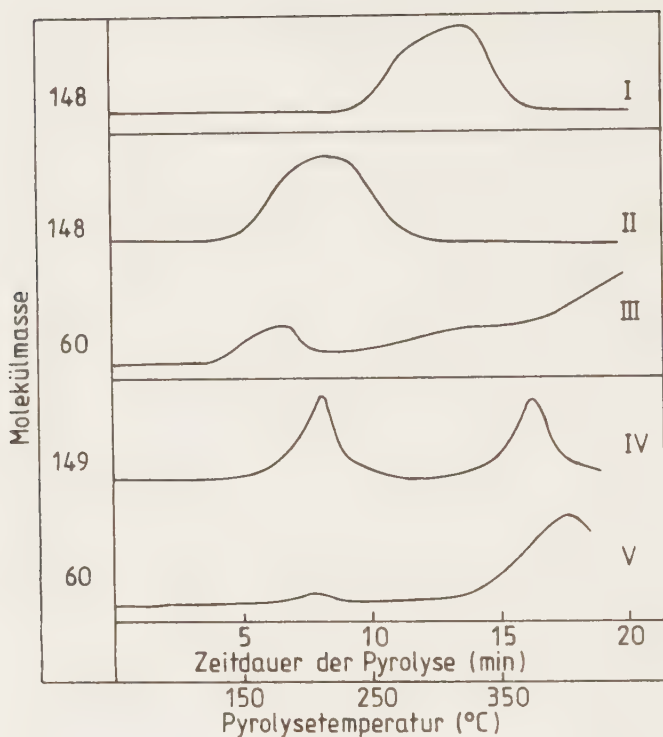


Abb. 37 Nachweis von Zersetzungsprodukten durch Abrufen einzelner Massen bei der Pyrolyse von Cellulose-acetatphthalat-Filmen im Massenspektrometer

I Frisch hergestellter Film

II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert

III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

IV

V

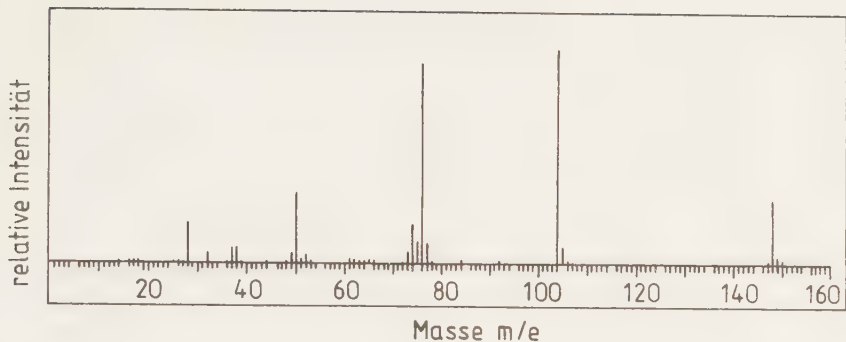


Abb. 38 Massenspektrum von Phthalsäureanhydrid als Zersetzungsprodukt von Celluloseacetatphthalat bei der Pyrolyse (Zersetzungsprodukt entstammt dem Peak bei 280°C, Kurve I, Abb. 36)

Wie Abb. 39 zeigt, ist die Abspaltung der Phthalsäure bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte auch im IR-Spektrum nachweisbar.

Frisch hergestellte Celluloseacetatphthalat-Filme zeigen breite Banden assoziierender OH-Gruppen bei $3500 - 2500 \text{ cm}^{-1}$, eine Estercarbonylbande bei 1735 cm^{-1} sowie typische Aromatenbanden bei 1600 , 1580 und 1490 cm^{-1} (141). Der in der Regel auftretende 4. Aromatenpeak bei 1450 cm^{-1} fehlt bei Celluloseacetatphthalat. Im Fingerprintgebiet liegen Absorptionsbanden der Ester im Bereich von 1370 und 1230 cm^{-1} , die starke Bande bei 1100 cm^{-1} ist auf C-O-Valenzschwingungen zurückzuführen. Bei Wellenzahlen von 800 cm^{-1} und darunter sind wiederum Absorptionsbanden des Aromatensystems erkennbar.

Nach Lagerung der Filme bei 40°C kommt es lediglich zu Intensitätsverschiebungen einzelner Banden, die keine gesicherten Aussagen über Strukturveränderungen zulassen (Kurve II). Als Ursache für die Zunahme der Bandenintensität bei $3500 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ kann eine Zunahme freier Hydroxylgruppen in Betracht gezogen werden.

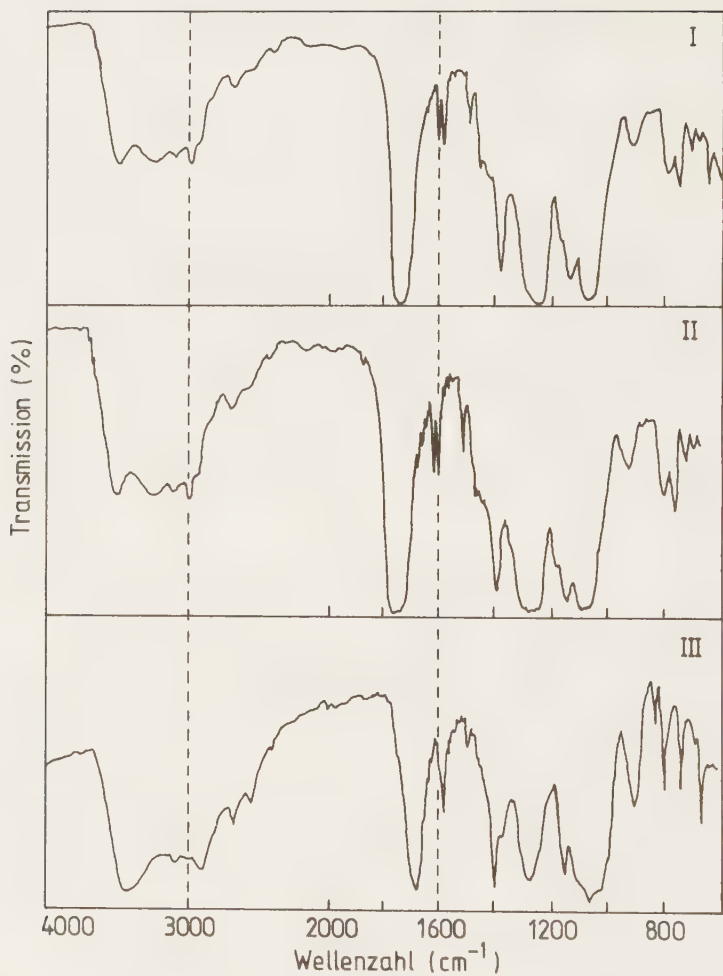


Abb. 39 Veränderungen im Infrarotspektrum von Cellulose-acetatphthalat-Filmen bei der Lagerung

I Frisch hergestellter Film

II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert

III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

Deutliche Veränderungen im Infrarotspektrum treten erst nach Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte und höherer Temperatur auf. Wie Kurve III (Abb. 39) zeigt, steigt die Intensität der Banden der freien OH-Gruppen stark an. Trotz Überlagerungen ist die für Carbonsäuren typische Doppelbande, die bei 2550 cm^{-1} und 2750 cm^{-1} zusätzlich auftritt, erkennbar. Auch die Verschiebung des Carbonylpeaks zu niedrigeren Wellenzahlen zeigt, daß im wesentlichen freie Säure und keine Ester vorliegen. Anstelle der üblicherweise 4 Aromatenpeaks tritt ein einzelner Peak bei 1580 cm^{-1} ; auch die Aromatenbanden bei 800 cm^{-1} sind verändert. Insgesamt entspricht damit das Spektrum dem freier Phthalsäure (150), die im Gegensatz zu Phthalsäureestern nur die beschriebene einzelne Bande und nicht die 4 Aromatenschwingungen aufweist. Alle dargelegten Veränderungen des Spektrums deuten eindeutig hin auf Phthalsäureesterspaltungen im Film.

2. Einfluß von Weichmachern auf die Alterung von Celluloseacetatphthalat-Filmen

Beim Auftrag magensaftresistenter Filme auf Kapseln und Draagees sind in der Regel Weichmacher in den Filmen enthalten. Deshalb sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeiten untersucht werden, welchen Einfluß Weichmacher auf Abbauvorgänge der CAP-Filme bei der Lagerung haben. Als Weichmacher fanden Diethylphthalat, Triacetin und Rizinusöl Verwendung.

Einfluß von Diethylphthalat

Kurve I in Abb. 40 zeigt die Totalionenstromkurve der Pyrolyse eines Celluloseacetatphthalat-Filmes mit 30% Diethylphthalat. Sie unterscheidet sich von der des weichmacherfreien Filmes (Abb. 36) dadurch, daß bei einer Temperatur von etwa 160°C ein Peak auftritt, der vom Weichmacher stammt.

Auch liegt die Zersetzungstemperatur des weichmacherhaltigen CAP-Filmes etwas niedriger als beim weichmacherfreien Film.



Abb. 40 Einfluß der Weichmacherkonzentration auf Alterungsvorgänge bei Celluloseacetatphthalat-Filmen bei Lagerung bei 60°C 80% rel. F.. Nachweis der Alterung erfolgte durch gesteuerte Pyrolyse im Massenspektrometer

- I Frisch hergestellter Film mit 30% Diethylphthalat
- II Film mit 30% Diethylphthalat, 1 Jahr gelagert
- III Film mit 15% Diethylphthalat, 1 Jahr gelagert
- IV Film ohne Weichmacher, 1 Jahr gelagert

Nach einjähriger Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte (Kurve II) ist die Zersetzungskurve identisch mit der Kurve des frisch hergestellten weichmacherfreien Filmes (Kurve I, Abb. 36).

Im Unterschied zum neuen weichmacherhaltigen Film tritt bei 160°C kein durch den Weichmacher bedingter Peak auf.

Bei Einsatz von nur 15% Diethylphthalat ändert sich bei der Lagerung die Ionenstromkurve des Filmbildners: Bei 220 und 250°C tritt ein Doppelpeak auf, dem Phthalsäureanhydrid bzw. Phthalsäure zuzuordnen ist.

Beim Verzicht auf Weichmacher (Kurve IV) ist der Filmbildner, wie schon bei Abb. 36 erläutert, infolge Phthalsäureester-spaltung vollständig zersetzt.

Bei Verwendung von 15% Weichmacher ist der Filmbildner nur teilweise zersetzt. Durch Identifizierung der Zersetzungsprodukte, die den beiden Peaks bei 220 - 250°C in Kurve II zugeordnet werden können, läßt sich zeigen, daß Phthalsäure teilweise frei vorliegt, teilweise noch im Cellulosegerüst gebunden ist. Beim gelagerten Film mit 30% Diethylphthalat war auch nach 1-jähriger Lagerung praktisch nur gebundene Phthalsäure zu finden (Peak Kurve II).

Die Befunde zeigen, daß Weichmacher in der Lage sind, Filmzersetzen zu verhindern. Bei der Lagerung wird der Weichmacher jedoch selbst zersetzt und ist dann unter den Bedingungen der Pyrolyse nicht mehr nachweisbar.

Diese Ergebnisse lassen sich auch durch IR-Spektren bestätigen.

Aus Abb. 41 geht hervor, daß sich ein weichmacherhaltiger, frischer Celluloseacetatphthalat-Film von einem weichmacherfreien Film (Abb. 39) vor allem in den Aromatenbanden im Infrarotspektrum unterscheidet. So tritt die 4. Aromatenbande (1460 cm^{-1}) erst dann auf, wenn Diethylphthalat als Weichmacher vorhanden ist. Auch die Intensität der Aromatenbanden im Bereich von $700 - 800\text{ cm}^{-1}$ ist stärker.

Bei der Lagerung des weichmacherhaltigen Filmes verschwinden diese auf den Weichmacher zurückzuführenden Banden (Abb. 41 Kurven II und III). Außerdem kommt es zu einer starken Intensitätszunahme der OH-Schwingungsbanden und es tritt die charak-

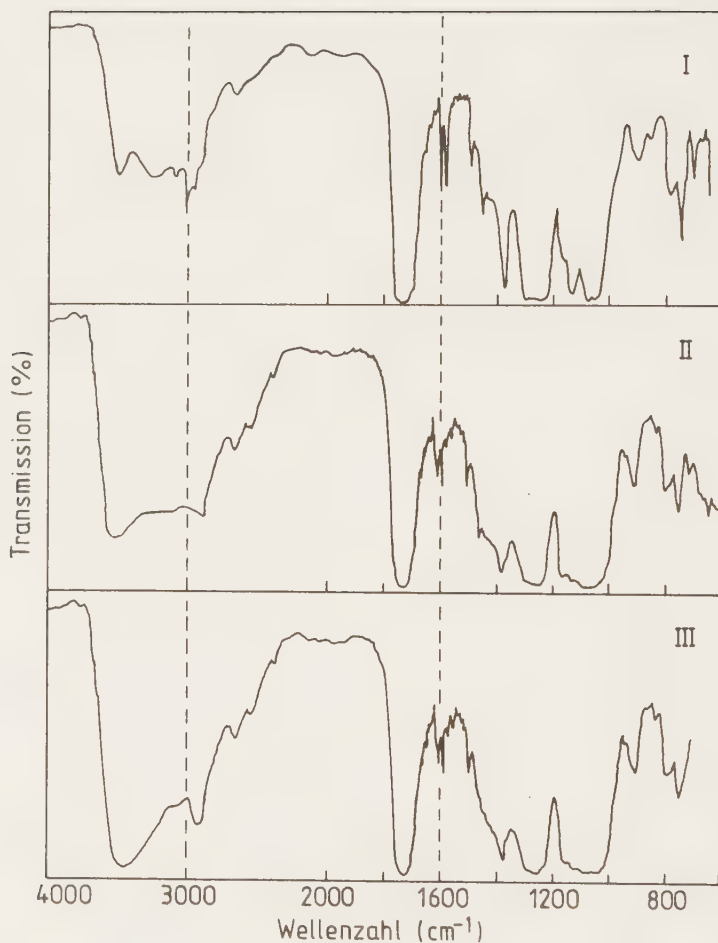


Abb. 41 Veränderungen im Infrarotspektrum von Cellulose-acetatphthalat-Filmen mit 30% Diethylphthalat als Weichmacher bei der Lagerung

I Frisch hergestellter Film

II Film, 3 Monate bei 60°C 80% rel. F. gelagert

III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

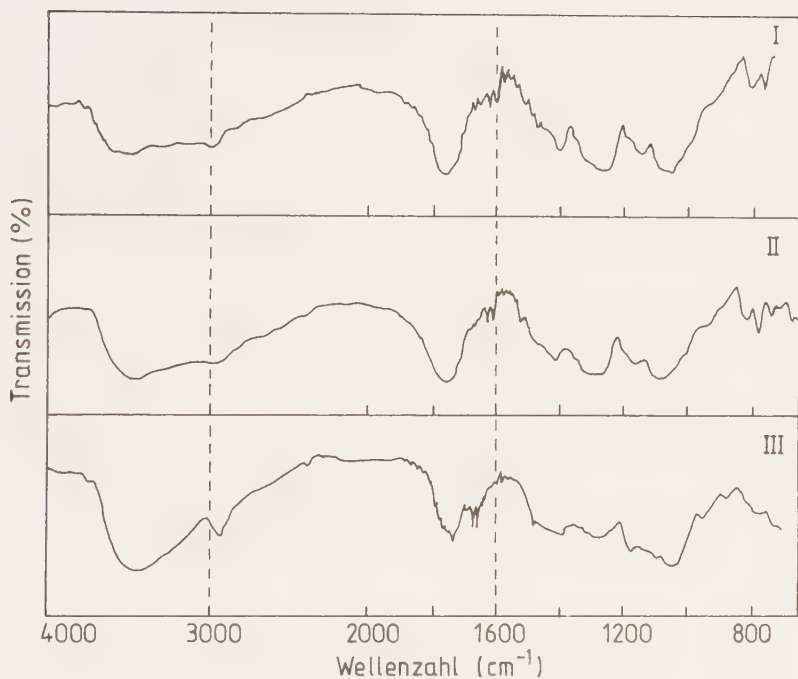


Abb. 42 Veränderungen im Infrarotspektrum von aus Filmtabletten isolierten Celluloseacetatphthalat-Überzügen bei der Lagerung

I Frisch hergestellte Filmtablette

II Filmtablette, 2 Jahre bei 40°C gelagert

III Filmtablette, 2 Jahre bei 30°C 70% rel. F. gelagert

teristische Carbonsäure-Doppelbande bei 2550 cm^{-1} und 2750 cm^{-1} auf. Im Gegensatz zum weichmacherfreien Film kann nach Lagerung der Filme keine Filmzersetzung nachgewiesen werden. So läßt sich Kurve III entnehmen, daß auch nach 1 Jahr Lagerzeit die aromatische Doppelabsorption bei 1600 cm^{-1} vorhanden ist.

Abb. 42 zeigt, daß bei aus Filmtabletten isolierten weichmacherhaltigen Celluloseacetatphthalat-Filmen gleiche Veränderungen nachweisbar sind. Das Infrarot-Spektrum eines isolierten Filmes zeigt alle charakteristischen Banden wie bei den freien Filmen, die Banden und Peaks sind aber, bedingt durch die Aufarbeitung und durch die Aufnahme des Spektrums aus Kaliumbromidpreßlingen, unschärfer. Abb. 42 zeigt, daß bei Lagerung bei 40°C gegenüber dem frischen Film (Kurve I) praktisch keine Veränderung eintritt, während bei erhöhter Luftfeuchte gelagerte Filme deutliche Intensitätszunahmen bei 3500 cm^{-1} , sowie Abnahmen der Aromatenbanden bei 1460 cm^{-1} zeigen. Auch bei diesen Proben kann somit im wesentlichen eine Weichmacherzersetzung und geringe Filmzersetzung vermutet werden.

Einfluß von Triacetin

Der Einfluß des Weichmachers Triacetin auf das Pyrolyseverhalten frisch hergestellter und 3 Monate gelagerter Celluloseacetatphthalat-Filme ist Abb. 43 zu entnehmen.

Im Spektrum des frischen Filmes (Kurve I) fällt auf, daß die pyrolytische Zersetzung früher beginnt als beim weichmacherfreien Film (Abb. 36). Die bei etwa 200°C auftretende Schulter im Peak ist auf den Abbau von Triacetin zurückzuführen. Es war eindeutig freigesetzte Essigsäure nachzuweisen.

Nach der Lagerung konnten bei der Pyrolyse keine Zersetzungsprodukte des Weichmachers mehr nachgewiesen werden. Zugleich traten beim Filmbildner Celluloseacetatphthalat erste Anzeichen der hydrolytischen Abspaltung von Phthalsäure auf (kleiner Peak bei 160°C). Der Film war jedoch überwiegend unversehrt, wie anhand des durch gebundene Phthalsäure verursachten Peaks bei 270°C nachgewiesen werden konnte.

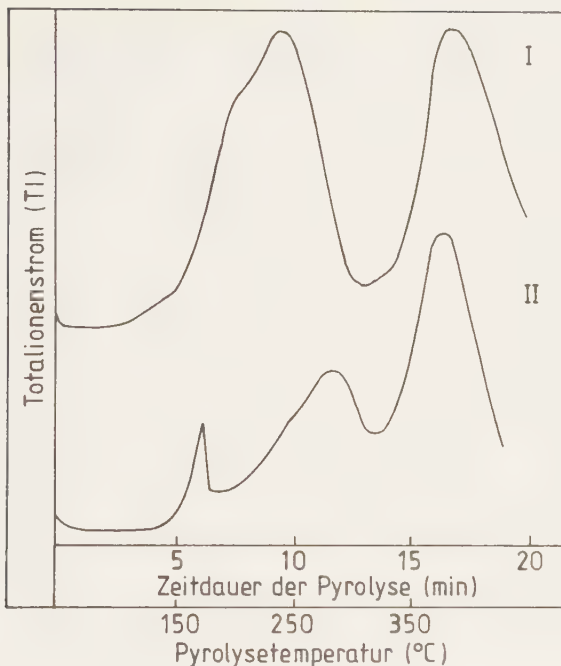


Abb. 43 Nachweis von Alterungsvorgängen bei Celluloseacetatphthalat-Filmen mit 30% Triacetin bei Lagerung bei 60°C 80% rel. F. durch gesteuerte Pyrolyse im Massenspektrometer

I Frisch hergestellter Film

II Film, 3 Monate bei 60°C 80% rel. F. gelagert

Bei 350°C kommt es zur Zersetzung der Cellulosestruktur. Im Gegensatz zum weichmacherfreien Film (Abb. 36, Kurve III) ist die Zersetzung des Filmbildners nach 3 Monaten Lagerzeit deutlich geringer. Auch durch Triacetin wird eine Stabilisierung des Filmbildners erreicht, die Zersetzung des Weichmachers erfolgt schneller.

Die niedrigere Pyrolysetemperatur des triacetinhaltigen Filmes im Vergleich zum weichmacherfreien Film geht darauf zurück, daß durch Weichmacher eine Strukturauflockerung des Filmes erfolgt. Dadurch tritt eine leichtere pyrolytische Zersetzung ein. Dies bedeutet jedoch keine Destabilisierung des Filmes.

Die mit Hilfe des Totalionenstroms interpretierten Ergebnisse können anhand der Einzelmassen-Ionenstromkurven bewiesen werden. Wie Abb. 44 zeigt, ist bei der Zersetzung eines frischen weichmacherfreien Filmes aus Celluloseacetatphthalat in erster Linie Phthalsäureanhydrid mit der Masse 148 als Zersetzungsprodukt bei der Pyrolyse nachweisbar (Kurve I).

Nach Lagerung tritt schon bei deutlich niedrigerer Temperatur das Fragmention $M^+ - 17$ der Masse 149 (Kurve II.1) auf, welches auf Zersetzung von CAP hinweist. Bei höherer Temperatur ist auch hier Phthalsäureanhydrid zu finden (Kurve II.2), da noch gebundene Phthalsäure im Film vorliegt.

Bei neuen Filmen mit 30% Triacetin als Weichmacher läßt sich bei etwa 130°C Essigsäure (Molekülmasse 60, Kurve III.1) als Spaltprodukt von Triacetin nachweisen. Weitere Essigsäure tritt auch bei der Totalzersetzung des Filmes bei hohen Temperaturen auf.

Der Filmbildner spaltet hier schon bei 150 - 200°C Phthalsäureanhydrid ab (Kurve III.2). Auch in dieser Darstellung wird die Beschleunigung der pyrolytischen Zersetzung durch Zusatz von Weichmachern deutlich.

Beim gelagerten weichmacherhaltigen Film ist nur noch Essigsäure bei der Totalzersetzung des CAP zu finden, der vom Weichmacher hervorgerufene Peak bei 130°C des frischen Filmes ist verschwunden (Kurve IV.1). Weiterhin fällt auf, daß die Zersetzung des Filmbildners CAP deutlich geringer ist als beim weichmacherfreien Film, erkenntlich am relativ kleinen Peak der Masse 149 (Kurve IV.2). Die Abspaltung der im Filmbildner gebundenen Phthalsäure verschiebt sich, bedingt durch die Entfernung des Weichmachers, wieder zu höheren Pyrolysetemperaturen (Kurve IV.3).

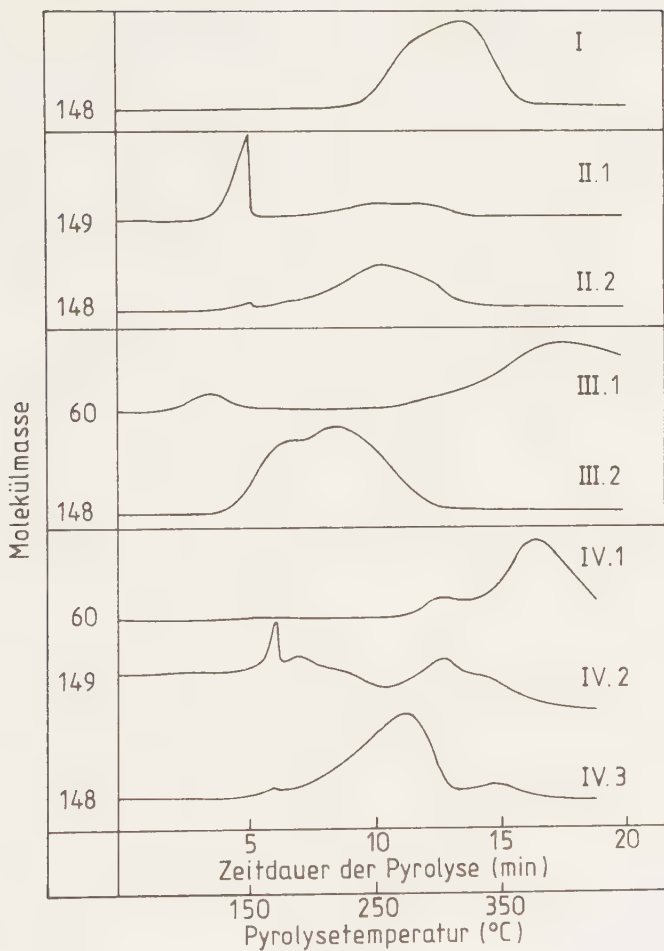


Abb. 44 Nachweis von Zersetzungsprodukten bei frischen und gelagerten, weichmacherfreien und triacetin-
haltigen Celluloseacetatphthalat-Filmen durch
Abfahren einzelner Massen bei der Pyrolyse
im Massenspektrometer

I Frisch hergestellter, weichmacherfreier Film
II Weichmacherfreier Film, 3 Monate bei 60°C
80% rel. F. gelagert
III Frisch hergestellter Film mit Triacetin
IV Film mit Triacetin, 3 Monate bei 60°C
80% rel. F. Gelagert

Einfluß von Rizinusöl

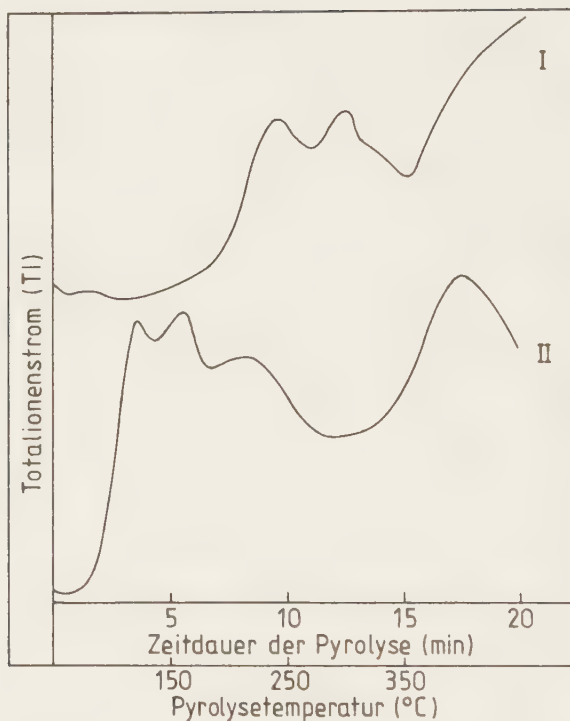


Abb. 45 Nachweis von Alterungsvorgängen bei Cellulose-acetatphthalat-Filmen mit 30% Rizinusöl bei Lagerung bei 60°C 80% rel. F. durch gesteuerte Pyrolyse im Massenspektrometer

I Frisch hergestellter Film mit 30% Rizinusöl

II Film mit 30% Rizinusöl, 3 Monate gelagert

Bei Verwendung von Rizinusöl als Weichmacher (Abb. 45) konnte keine Stabilisierung des Filmes festgestellt werden. Auch hier beginnt die Pyrolyse des frischen Filmes deutlich früher als beim weichmacherfreien Film. Dem Doppelpeak in Kurve I ist dabei keine Bedeutung zuzumessen, da die Zersetzungsprodukte in beiden Fällen völlig identisch sind.

Bruchstücke von Rizinusöl konnten bei der Analyse der Zersetzungsprodukte nicht nachgewiesen werden. Offenbar werden diese im Hochvakuum zu rasch entfernt.

Beim gelagerten Film (Kurve II) treten schon bei sehr niedrigen Temperaturen Peaks auf, die auf das Vorliegen freier Phthalsäure zurückzuführen sind. Der 3. Peak wird durch Phthalsäureanhydrid hervorgerufen, das nach der Lagerung noch im CAP-Molekül gebunden war. Bei längerem Erhitzen auf 350°C kommt es zur Totalzersetzung des Filmbildners.

Die hohen Peaks bei 100 - 180°C Pyrolysetemperatur deuten an, daß schon nach 3 Monaten Lagerdauer erhebliche Anteile des Celluloseacetatphthalat zersetzt waren. Es ist kein stabilisierender Effekt durch Rizinusöl erkennbar, die Ergebnisse deuten eher auf eine Abbaubeschleunigung hin.

3. Abbauvorgänge bei Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Filmen

Als magensaftresistente Filmbildner werden neben Celluloseacetatphthalat andere Celluloseester, vor allem Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, verwendet.

Wie aus Abb. 46, Kurve I hervorgeht, gleicht das Totalionenstrom-Diagramm bei der Pyrolyse des frischen HPMCP-Filmes dem des entsprechenden CAP-Filmes (Abb. 36). Bei etwa 320°C kommt es zur Abspaltung von Phthalsäureanhydrid. In geringem Maße konnten auch kleinere Bruchstücke nachgewiesen werden, die auf Abspaltung des Hydroxypropyl-Substituenten zurückzuführen sind.

Auch nach Lagerung bei 40°C ergibt sich das gleiche Bild wie beim Celluloseacetatphthalat-Film (Kurve II): Die Zersetzung findet bei etwa 180°C bereits früher statt, die Grundstruktur wird ebenfalls bei niedrigeren Temperaturen pyrolysiert. Chemisch erweist sich auch der HPMCP-Film als unverändert.

Deutliche Unterschiede zum Verhalten von Celluloseacetatphthalat ergeben sich bei Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte. Die lagerungsbedingte Phthalsäure-Esterhydrolyse ist deutlich weniger ausgeprägt, wobei kein eigener Peak der freien Phthal-

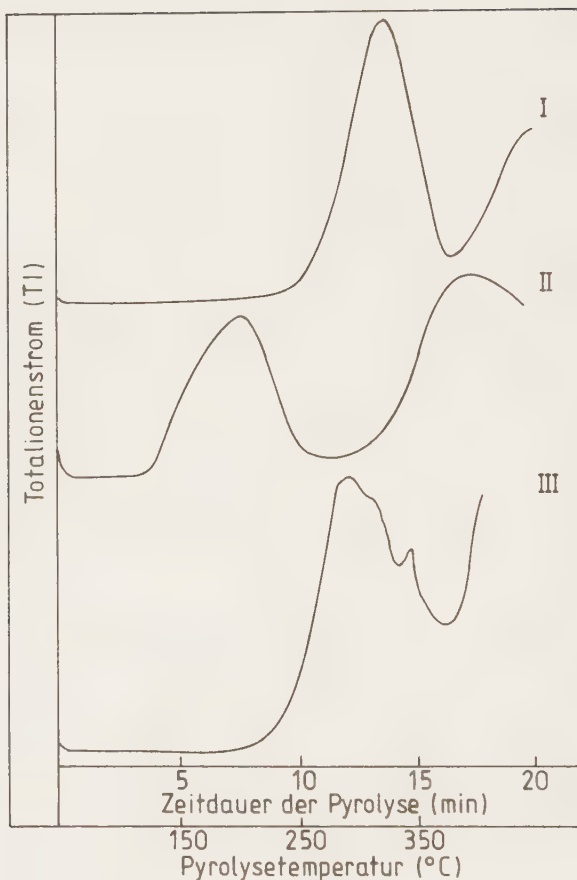


Abb. 46 Nachweis von Alterungsvorgängen bei Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Filmen bei Lagerung durch gesteuerte Pyrolyse im Massenspektrometer

I Frisch hergestellter HPMCP-Film

II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert

III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

säure auftritt. In geringem Umfang sind bei der Pyrolysetemperatur 280°C im 1. Peak der Kurve III Bruchstücke freier Phthalsäure nachweisbar. Verglichen mit CAP ist demnach HPMCP deutlich stabiler gegenüber Luftfeuchtigkeit. Selbst bei Lagerbedingungen von 60°C 80% relativer Feuchte trat eine Hydrolyse nur in geringem Umfang auf.

Die Aufnahme von IR-Spektren frischer und gelagerter Filme bestätigte diese Ergebnisse. Wie Abb. 47 zeigt, ist das IR-Spektrum eines HPMCP-Filmes in weiten Bereichen mit dem eines CAP-Filmes identisch. So sind besonders die OH-Schwingungen bei 3500 - 2500 cm^{-1} stark ausgeprägt. Bei 1730 cm^{-1} liegt die Carbonylbande der Phthalsäureester, Esterabsorptionen liegen im Bereich von 1280, 1120 und 1050 cm^{-1} . Im Unterschied zu Celluloseacetatphthalat treten CH-Schwingungen bei 2950 cm^{-1} deutlich hervor, außerdem sind die 4 Aromatenbanden bei 1600, 1580, 1490 und 1450 cm^{-1} deutlich ausgebildet.

Vor allem die 4. Aromatenbande kann zur Unterscheidung von Celluloseacetatphthalat herangezogen werden (130).

Nach Lagerung der Filme bei 40°C (Kurve II) sind im Spektrum keine Veränderungen nachweisbar und auch bei Belastung mit hoher Luftfeuchte (Kurve III) bleibt das charakteristische Spektrum erhalten, so daß nicht eindeutig Zersetzungsreaktionen nachweisbar sind. Intensitätsunterschiede der Banden wie beispielsweise Intensitätszunahmen im Bereich von 3500 cm^{-1} oder Intensitätsabnahmen der Aromatenbanden bei 1600 cm^{-1} können als geringe Abbaurate interpretiert werden.

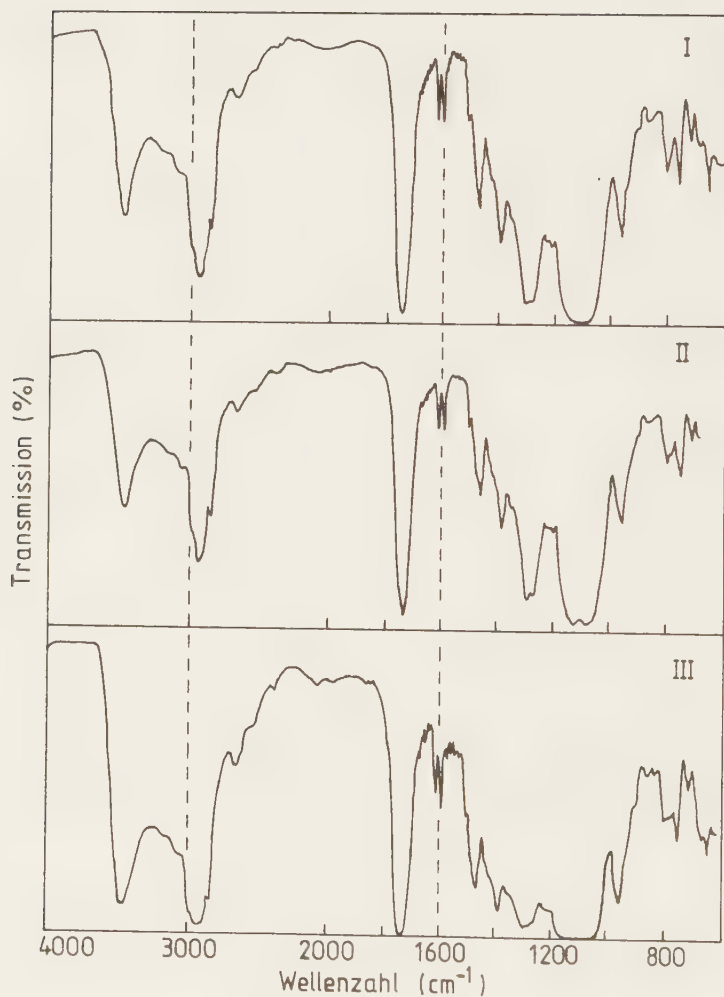


Abb. 47 Veränderungen im Infrarotspektrum von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Filmen bei der Lagerung

I Frisch hergestellter Film

II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert

III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

4. Abbauvorgänge bei Poly(meth)acrylat-Filmen

Die Pyrolyse-Zersetzungskurven der magensaftresistenten Poly(meth)acrylsäureester-Filme weisen bei etwa 180°C intensive, spitze Peaks oder Doppelpeaks auf (Abb. 48). Die bei höheren Temperaturen auftretende Totalzerersetzung zeigt sich lediglich in wenig intensiven, flachen Peaks. Als Zersetzungsprodukte, auf die der erste Peak bzw. Doppelpeak zurückzuführen ist, wurden Methylgruppen und sauerstoffhaltige C_1, C_2 -Fragmente der Massen 15, 17, 29, 31 identifiziert, die alle als Indikatoren einer Methylesterspaltung gelten (169). Auch bei der Totalzerersetzung bei höheren Temperaturen treten vor allem kurzketttige Kohlenwasserstoffe als Bruchstücke auf. Die eng begrenzten Peaks um 180°C deuten darauf hin, daß zunächst Methylester in einem direkt zugängigen Bereich, z.B. an der Filmoberfläche hydrolysiert werden. Bei Zersetzungen im Filminnern wären, bedingt durch die Diffusion der Spaltprodukte aus dem Film heraus in die Ionenquelle, breitere Peaks zu erwarten.

Bei einjähriger Lagerung der Filme bei 40°C (Abb. 48, Kurve II) tritt diese Esterspaltung etwas früher bei etwa 160 - 170°C auf, weitere Unterschiede im Pyrolyseverhalten sind nicht feststellbar.

Wie Kurve III zeigt, ist nach Lagerung bei 60°C 80% relativer Feuchte eine deutliche Veränderung des Zersetzungsverhaltens festzustellen. Schon bei 100 - 150°C sind breite Peaks im Totalionenstrom-Diagramm zu registrieren. Die scharfen Peaks der Methylesterspaltung sind nicht mehr vorhanden.

Man kann die Ergebnisse so deuten, daß bei Lagerung oberflächliche Methylester gespalten werden und der Film bei hohen Lagertemperaturen aufgelockert wird. Als Folge davon wird der Filmbildner dann rasch pyrolytisch zerstört.

Die bei der Pyrolyse identifizierten Zersetzungsprodukte der gelagerten Filme waren mit denen der frischen Filme identisch, so daß weitere Zersetzungen des Polymethacrylats unwahrscheinlich sind.



Abb. 48 Nachweis von Alterungsvorgängen bei Poly(meth)-acrylsäureester-Filmen bei Lagerung durch gesteuerte Pyrolyse im Massenspektrometer

- I Frisch hergestellter Film
- II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert
- III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

Die Infrarotspektren der Poly(meth)acrylsäureester-Filme (Abb. 49) sind charakterisiert durch breite OH-Schwingungen ($3000 - 3500\text{ cm}^{-1}$), die teilweise C-H-Schwingungen und Säurebanden (2700 cm^{-1}) überlagern. Die breite Carbonylbande bei $1700 - 1750\text{ cm}^{-1}$ deutet an, daß Ester- und Säure-Carbonylgruppen parallel vorliegen. Weitere C-H-Streck- und Deformationsschwingungen bei 1400 und 1450 cm^{-1} , C-O-Schwingungen der Carbonylgruppe bei 1250 cm^{-1} sowie Esterbanden bei 1100 und 1200 cm^{-1} vervollständigen das Spektrum.

Wie aus Abb. 49 hervorgeht, zeigen bei 40°C gelagerte Filme gegenüber frischen keine Unterschiede.

Geringe Veränderungen treten bei Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte (Kurve III) auf. So kommt es zu einer Intensitätsverschiebung der OH-Schwingungsbanden, die C-H-Schwingungen bei $2900 - 3000\text{ cm}^{-1}$ sind jetzt charakterisiert durch Doppelbanden, wie sie beispielsweise bei frei schwingenden CH_3 -Gruppen (150) bei Methanol zu finden sind. Die Verschiebung der Carbonylbande zu niedrigeren Wellenzahlen läßt wie die genannten Veränderungen eine Esterspaltung und damit vermehrtes Vorliegen freier Säuren vermuten.

Einfluß von Diethylphthalat

Der Einfluß des Weichmachers Diethylphthalat auf die Stabilität von Polymethacrylaten geht aus Abb. 50 hervor. Die Zersetzung des weichmacherhaltigen Filmes (Kurve II) ist vor allem charakterisiert durch den Peak des Weichmachers bei 250°C . Bei höheren Temperaturen kommt es zur Totalzersetzung des Filmbildners, wobei wie beim frischen Film nur wenig intensive Peaks auftreten. Im Gegensatz zu einem frischen Film fehlen beim gelagerten die spitzen Peaks der Methylesterspaltung. Die Zersetzung der Polyacrylatstruktur findet aber im Gegensatz zum weichmacherfreien, gelagerten Film erst bei hohen Temperaturen um $300 - 350^\circ\text{C}$ statt.

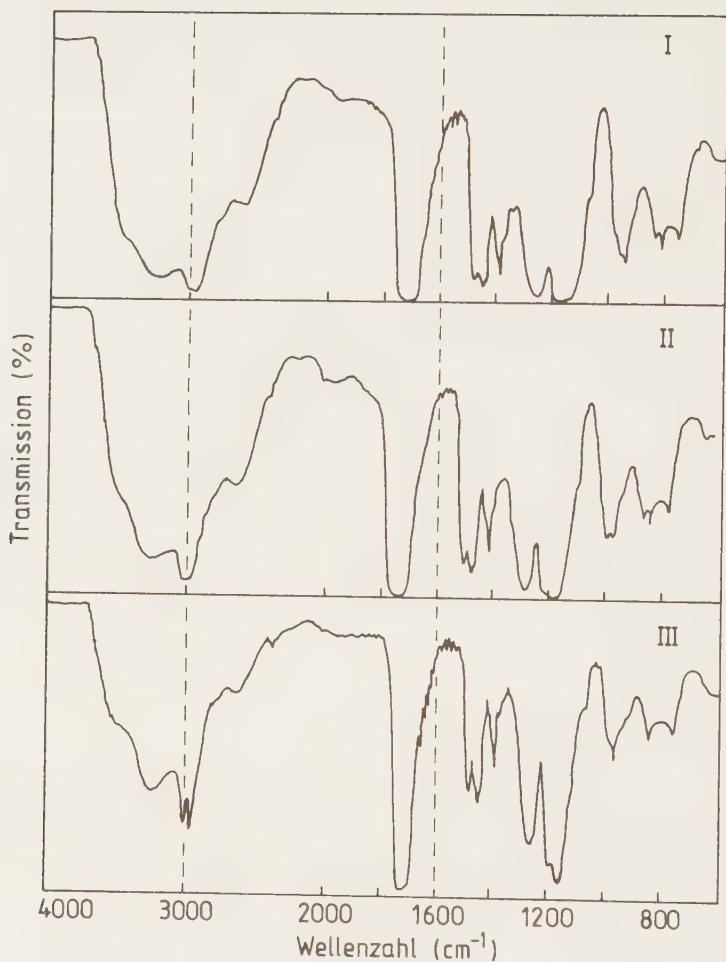


Abb. 49 Veränderungen im Infrarotspektrum von Poly(meth)-acrylsäureester-Filmen bei der Lagerung

I Frisch hergestellter Film

II Film, 1 Jahr bei 40°C gelagert

III Film, 1 Jahr bei 60°C 80% rel. F. gelagert

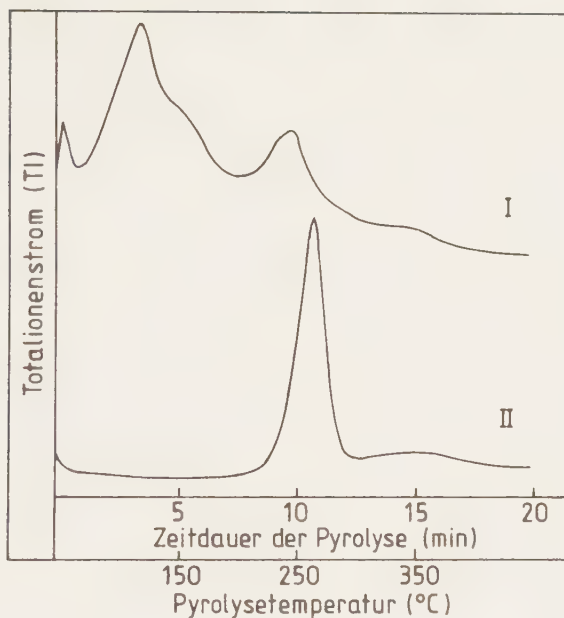


Abb. 50 Einfluß von Diethylphthalat auf die Alterung
von Poly(meth)acrylsäureester-Filmen bei Lage-
rung bei 60°C 80% rel. F.

I Film ohne Weichmacher, 1 Jahr gelagert
II Film mit 30% Diethylphthalat, 1 Jahr gelagert

5. Abbauvorgänge bei Schellack-Filmen

Als Überzugsmaterial für magensaftresistente Darreichungsformen wird gelegentlich noch Schellack, ein Ester der polycyclischen Schellolsäure mit der Polyoxysäure Aleuritinsäure, verwendet. Bekannt ist, daß Lagerungen bei höherer Temperatur zu einer Polykondensation führen (166).

Bei der pyrolytischen Untersuchung frisch hergestellter Schellack-Filme wurden bei 250°C Spaltprodukte der Ester sowie cyclische Bruchstücke gefunden. Bei etwa 350°C wird die Lacksubstanz total zersetzt in kleine Bruchstücke.

Schon bei Lagerung bei 40°C kam es zu deutlichen Veränderungen des Pyrolyseverhaltens. Auch äußerlich unterschieden sich die gelagerten Filme merklich von den frischen, da sie eingetrübt und klebrig-weich waren.

Bei den gelagerten Filmen trat die Totalzersetzung bei der Pyrolyse schon bei 60 - 130°C ein.

Auch im Infrarotspektrum fanden sich Hinweise auf lagerungsbedingte Zersetzungen. So kam es zu Verschiebungen der Carbonylbande im Vergleich zum frisch hergestellten Film.

6. Diskussion der Ergebnisse

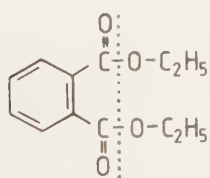
Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse müssen als Ursache für lagerungsbedingte Instabilitäten bei magensaftresistenten Darreichungsformen eine Reihe verschiedener Faktoren in Betracht gezogen werden:

1. Hydrolytische Zersetzung der Filmbildner

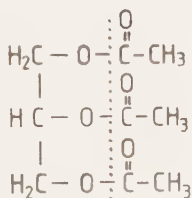
In der Regel finden Esterspaltungen statt, die im Falle der Cellulosederivate dazu führen, daß die Löslichkeit im Alkalischen abnimmt (131). Solche Zersetzungsreaktionen fanden bei unseren Untersuchungen nur bei extremen Lagerbedingungen, insbesondere bei hoher Luftfeuchte, statt. Bei überzogenen Tabletten müssen aber beschleunigende Einflüsse wie Feuchtigkeit in der Tablette, Arznei- oder Hilfsstoffe mit sauren oder alkalischen Eigenschaften sowie Vorhandensein von Salzen berücksichtigt werden. All diese Faktoren können die Zersetzungen der Filmbildner katalysieren (161). Damit können auch lagerungsbedingte Veränderungen magensaftresistenter Dragees, die bei Raumtemperatur eintraten, erklärt werden.

2. Hydrolytische Zersetzung von Weichmachern

Wie die pyrolytischen Untersuchungen zeigen, treten auch bei Weichmachern Esterspaltungen ein.



Diethylphthalat



Triacetin

Angriffspunkte lagerungsbedingter Hydrolysen bei Weichmachern

Eine Folge der lagerungsbedingten Zersetzung von Weichmachern ist eine bei der Lagerung zunehmende Filmversprödung, die damit auch eine Ursache der häufig festgestellten Resistenzverluste bei magensaftresistenten Zubereitungen sein kann. Neben ihrer Wirkung als Weichmacher sind diese Verbindungen auch in der Lage, chemische Zersetzungen von Filmbildnern zu verhindern. Wie aus den vorliegenden Untersuchungen hervorgeht, ist als Folge eines Abbaus von Weichmachern während der Lagerung auch ein stärkerer Abbau der Filmbildner zu erwarten.

Die bessere Stabilität von magensaftresistenten Filmtabletten mit hohen Weichmacheranteilen ist damit erklärbar.

3. Physikalische Alterungsvorgänge der Filme

Bei der Lagerung von Filmen muß mit physikalischen Umlagerungen sowie möglicherweise auch mit der Bildung kristalliner Strukturen gerechnet werden. Über physikalische Vorgänge bei der Alterung solcher Filme sind bisher praktisch keine Befunde bekannt. Da auch die vorliegenden Untersuchungen sich auf Annahmen beschränken müssen, erscheint es als notwendig, weitere Untersuchungen durchzuführen.

Im einzelnen sind folgende Verhaltensweisen der Filmbildner zu diskutieren:

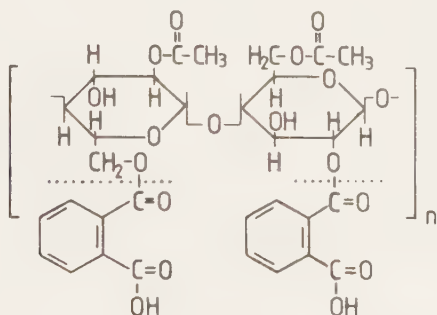
Lagerverhalten von CAP-Filmen

Bei einer Lagerung bei 40°C ohne zusätzliche Belastung durch erhöhte Luftfeuchte waren chemische Abbauvorgänge wie schon in früheren Untersuchungen praktisch nicht festzustellen (131).

Wie die Pyrolyseuntersuchungen zeigen, unterscheiden sich frische und bei 40°C gelagerte Filme aber in der Zersetzungstemperatur recht deutlich, d.h. die gleichen Zersetzungen laufen bei gelagerten Filmen schon bei niedrigeren Temperaturen ab. Dieses unterschiedliche Verhalten bei der Pyrolyse ist möglicherweise auf physikalische Vorgänge, beispielsweise Umlagerungen der makromolekularen Ketten, zurückzuführen. Hinweise darauf sind auch Röntgenstrukturuntersuchungen an CAP-Filmen

zu entnehmen, deren Ergebnisse das Auftreten kristalliner Strukturen bei der Lagerung vermuten läßt (131).

Schon nach kurzer Lagerdauer bei erhöhter Luftfeuchte treten bei CAP deutliche chemische Zersetzungen auf. Dabei werden insbesondere die Phthalsäureester gespalten:



Strukturschema von CAP und Angriffspunkte
lagerungsbedingter Hydrolysen

Der Grund für die ausgeprägte Hydrolyse der Phthalsäureester liegt u.a. in der Synthese von Celluloseacetatphthalat begründet: Aus Cellulose wird zunächst Celluloseetriacetat hergestellt, dieses wird teilhydrolysiert und mit Phthalsäureanhydrid umgesetzt. Die Phthalsäurereste werden somit an für Hydrolysen leichter zugängliche Stellen im Molekül gebunden (134,167).

Die Pyrolyseuntersuchungen stützen Vermutungen, daß die abgespaltene Phthalsäure im Film zurückbleibt und locker über Wasserstoffbrücken gebunden wird, da auch freie Phthalsäure erst bei Pyrolysetemperaturen von 150°C freigesetzt wird.

Wie die Befunde zeigen, können die Hydrolysevorgänge durch Weichmacher mit leicht hydrolysierbaren Esterstrukturen verzögert werden. So ist es möglich, durch Zugabe von 30% Diethylphthalat zum CAP-Film die Celluloseacetatphthalatstruktur auch bei Lagerung bei 80% relativer Feuchte über 1 Jahr zu schützen.

Setzt man geringere Weichmachermengen ein, wird der Filmbildner rascher zersetzt. Gleichzeitig wird der Weichmacher selbst vollständig zerstört.

Bei Verwendung von Triacetin als Weichmacher war die Stabilisierung weniger ausgeprägt, Triacetin selbst wurde sehr rasch zersetzt.

Bei Rizinusöl war bei der Lagerung keine Stabilisierung des CAP-Filmes nachweisbar.

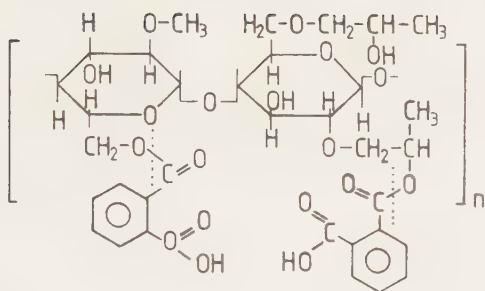
Bei den Filmpyrolysen ergab sich, daß Weichmacher die Eigenschaften frisch hergestellter Filme beeinflussen. In der Regel lagen die Zersetzungstemperaturen weichmacherhaltiger Filme niedriger, eine Folge der "aufweichenden" Wirkungen, die offensichtlich leichtere Angriffsmöglichkeiten schaffen und Filmzersetzungen erleichtern. Dieser Effekt war bei allen untersuchten Weichmachern festzustellen.

Lagerverhalten von HPMCP-Filmen

Die HPMCP-Filme verhielten sich bei der pyrolytischen Zersetzung ähnlich wie CAP-Filme; auch das zuerst auftretende Zersetzungsprodukt, Phthalsäureanhydrid, war bei beiden identisch.

Bei Lagerung der HPMCP-Filme bei 40°C war keine lagerbedingte chemische Zersetzung nachweisbar, wie beim CAP-Film trat aber auch hier die pyrolytische Zersetzung des Filmes bei niedrigeren Temperaturen ein.

Lagerung bei hohen Temperaturen und erhöhter Luftfeuchte führten verglichen mit CAP seltener zu Phthalsäureesterhydrolysen. Die größere Stabilität der HPMCP-Lacke kann somit auch durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden (70, 134, 156). Der Grund dafür liegt darin, daß Phthalsäure vorwiegend an die Hydroxypropylgruppe und weniger an Hydroxylgruppen des Cellulosegerüsts gebunden ist.

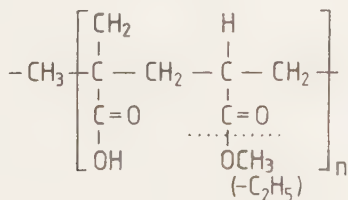


Strukturschema von HPMCP und Angriffspunkte
lagerungsbedingter Hydrolysen

Lagerverhalten von Poly(meth)acrylsäureester-Filmen

Wie in Lagerversuchen mit magensaftresistenten Filmdtabletten erwiesen sich Polymethacrylat-Filme bei den Pyrolyse- und IR-Untersuchungen als recht stabil. So trat bei Lagerung bei 40°C während eines Jahres keine erkennbare chemische oder physikalische Veränderung ein.

Bei Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte kam es allerdings zu chemischen Abbauvorgängen, in erster Linie zur Abspaltung von Methylestern an der Filmoberfläche.



Strukturschema der Poly(meth)acrylsäureester
und Angriffspunkte lagerungsbedingter Hydrolysen

Auch die Totalzersetzung bei der Pyrolyse fand nach der Lagerung bei deutlich niedrigeren Temperaturen statt.

Beim Einsatz von Diethylphthalat als Weichmacher läßt sich wie bei den Cellulosederivaten eine Stabilisierung des Filmes feststellen, im Gegensatz zu CAP bleibt aber auch der Weichmacher während der Lagerdauer großteils erhalten.

Die Ergebnisse werden leichter verständlich, wenn man berücksichtigt, daß Polymethacrylat-Filme verglichen mit den Celluloseester-Filmen sehr viel dichter und weniger durchlässig sind (167). Offensichtlich wird deshalb sowohl der Filmbildner als auch der Weichmacher nur an der Filmoberfläche zersetzt. Ein Nachdiffundieren unzersetzten Weichmachers an die Filmoberfläche ist nicht oder nur in geringem Maße möglich. Erst bei der Erhitzung des Filmes bei der Pyrolyse und der damit verbundenen Erweichung des Filmes kann der Weichmacher den Film verlassen und wird im Massenspektrum nachgewiesen.

Die Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen an Polymethacrylat-Reinsubstanz. Es wurde dabei festgestellt, daß bei Lagerung der Substanz im alkalischen Milieu nach 3 Wochen die oberflächliche Hydrolyse beendet ist (163).

Lagerverhalten von Schellack-Filmen

Aufgrund der komplexen Zusammensetzung des Schellacks sind aus den erhaltenen Befunden keine eindeutigen Aussagen über Zersetzungs Vorgänge abzuleiten. Sicher ist, daß schon bei milden Lagerungsbedingungen Zersetzungen auftreten. Dabei kommt es wahrscheinlich zu Esterspaltungen und damit zu einer rascheren Löslichkeit der Filme.

Eine Polykondensation, wie sie für extreme Lagerbedingungen in der Literatur beschrieben wird (166), war in unseren Untersuchungen nicht festzustellen, da kein Anstieg der Pyrolysetemperatur bei der Lagerung eintrat.

IV. Untersuchungen zur Säurepermeabilität magensaftresistenter Überzüge

Magensaftresistente Überzüge werden unter anderem angewandt, um Arzneistoffe vor dem Einfluß der Magensäure zu schützen (7,182). Eine solche Zweckbestimmung setzt jedoch voraus, daß auch die Permeation von Säure durch den unbeschädigten Überzug in den Drageekern nicht möglich ist.

Zur Überprüfung der Säuredurchlässigkeit magensaftresistenter Filme sind bisher nur wenige Untersuchungen bekannt geworden. Dabei wurden aus Veränderungen der Zerfallszeit und Bruchfestigkeit (132) sowie aus dem Anstieg des Drageegewichtes (133) nach Durchführung von Resistenztests in Salzsäure Rückschlüsse auf die Permeation von künstlichem Magensaft vorgenommen. An isolierten magensaftresistenten Filmen wurden ferner Permeabilitätsprüfungen, überwiegend auf Wasserdampfdurchlässigkeit, durchgeführt (133,153,167).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, die Frage eines möglichen Eindringens von Magensaft durch den Filmüberzug in den Drageekern an intakten magensaftresistenten Darreichungsformen zu untersuchen.

Die dabei erhaltenen Ergebnisse sollten zur vergleichenden Beurteilung des Anstiegs von Drageegewichten während des Resistenztests und der Durchlässigkeit isolierter Filme herangezogen werden.

1. Bestimmung der Säuredurchlässigkeit magensaftresistenter Filmüberzüge mit einer Testtablette

Entwicklung einer Testtablette

Als Testtablette wurde eine direkt verpreßbare Zubereitung mit Glucose-1-hydrat und 6% Polyethylenglykol 6000 hergestellt. Diese Testtablette erlaubt es, eine durch den Überzug in den Kern permeierende Säuremenge quantitativ zu erfassen.

Die Testzubereitung weist dazu folgende günstige Eigenschaften auf:

- aufgrund der Wasserlöslichkeit ist eine Störung der potentiometrischen Bestimmung der eingedrungenen Säure durch suspendierte Bestandteile ausgeschlossen.
- aufgrund der osmotischen Wirkung der Glucose wird eine mögliche Säurepermeation deutlich angezeigt.

Die Testtablette wurde in insgesamt 9 Chargen mit magensaftresistenten Filmen verschiedener Filmbildner und Schichtdicken überzogen (Tab. 13).

Die Bestimmung der Permeationsfähigkeit der magensaftresistenten Überzüge für Salzsäure wurde nach Durchführung des Resistenztests nach Ph. Eur. über 2 Stunden in 0,1 N Salzsäure vorgenommen. Um störende Einflüsse von Säurefunktionen der magensaftresistenten Überzugsmaterialien auszuschließen, wurde vor Durchführung der Bestimmung der eingedrungenen Säure die Filmhülle entfernt.

Die Titration auf den Gehalt an Salzsäure im Tablettenkern erfolgte nach dessen Auflösung in Wasser durch potentiometrische Titration mit 0,01 N Natronlauge.

Charge	Überzugsrezeptur und Überzugsdicke
CG 1	CAP-Überzug, 18% Diethylphthalat; 2,5 mg/cm ²
CG 2	CAP-Überzug, 18% Diethylphthalat; 5 mg/cm ²
CG 3	CAP-Überzug, 18% Diethylphthalat; 7,5 mg/cm ²
HG 1	HPMCP 50-Überzug, 18% Diethylphthalat; 2,5 mg/cm ²
HG 2	HPMCP 50-Überzug, 18% Diethylphthalat; 5 mg/cm ²
HG 3	HPMCP 50-Überzug, 18% Diethylphthalat; 7,5 mg/cm ²
EG 1	Eudragit®L-Überzug, 20% Diethylphthalat, 20% Talkum, 10% Elcema®; 2,5 mg/cm ²
EG 2	Eudragit®L-Überzug, 20% Diethylphthalat, 20% Talkum, 10% Elcema®; 5 mg/cm ²
EG 3	Eudragit®L-Überzug, 20% Diethylphthalat, 20% Talkum, 10% Elcema®; 7,5 mg/cm ²

Tab. 13 Abwandlungen der magensaftresistenten Filme der Testtabletten

Ergebnisse der Untersuchungen bei frisch hergestellten und gelagerten magensaftresistenten Filmtabletten

Die Frage einer Permeabilität von Salzsäure während des Resistenztests nach Ph. Eur. wurde bei magensaftresistent überzogenen Testtabletten sofort nach Herstellung sowie nach 6-monatiger Lagerung bei 40°C untersucht.

Bei allen Präparaten stieg bei Lagerung die Säuredurchlässigkeit an. Wie Tab. 14 und Abb. 51 zeigen, steigt bei frisch hergestellten Filmtabletten die Permeabilität für Salzsäure von Eudragit® über Celluloseacetatphthalat bis Hydroxypropylmethylcellulosephthalat an.

Charge	Eingedrungene Säuremenge pro Kern (mmol)			
	frisch hergestellt		6 Monate bei 40°C gelagert	
	Testzeit 1 h	Testzeit 2 h	Testzeit 1 h	Testzeit 2 h
EG 1	0,05	0,064	0,26	x)
EG 2	0,021	0,033	0,028	0,075
EG 3	0	0	0	0,038
CG 1	0,033	0,105	0,11	0,11 ^{x)}
CG 2	0,02	0,054	0,01	0,066
CG 3	0,015	0,03	0,01	0,021
HG 1	0,068	0,0175 ^{x)}	0,085	0,175 ^{x)}
HG 2	0,058	0,075	-	0,086
HG 3	0,025	0,033	0,025	0,046

Tab. 14 Einfluß der Untersuchungszeit und der Lagerung auf das Eindringen von Salzsäure in magensaftresistente Glucose-Filmtabletten während des Resistenztests

x) Teilweise defekte, also nicht säureresistente Formlinge

Die Befunde zeigen ferner, daß über größere Schichtdicken eine Herabsetzung der Säurepermeation möglich ist. So ist beispielsweise bei einem Eudragit®L-Überzug mit einer Auftragsmenge

von $7,5 \text{ mg/cm}^2$ (Charge EG 3) innerhalb von 2 Stunden kein Eindringen von Säure in den Kern nachweisbar.

Beim Auftragen von nur 5 mg Lack/cm^2 Tablettenoberfläche waren jedoch $0,033 \text{ mmol}$ Säure in den Tablettenkern eingedrungen.

Die Formlinge der Chargen EG 1, CG 1 und HG 1 mit den geringen Lackauftragsmengen $2,5 \text{ mg/cm}^2$ erwiesen sich insbesondere nach Lagerung auch als nicht säureresistent. Die dabei ermittelten Permeationswerte können deshalb nicht einbezogen werden.

Die geringere Dichtigkeit der HPMCP-Überzüge (Charge HG 2) war auch äußerlich am Aufquellen der Filmtabletten während des Resistenztests zu erkennen.

Wie Abb. 51 zeigt, ist der Anstieg der Säurepermeation infolge Lagerung bei den verschiedenen Filmbildnern unterschiedlich ausgeprägt.

Während bei den Celluloseäthern die Permeabilität nach 6 Monaten Lagerung bei der Belastungstemperatur von 40°C gegenüber dem Anfangswert nur geringfügig um etwa 10% angestiegen war, war bei Eudragit[®]-Überzügen ein stärker ausgeprägter Anstieg festzustellen.

Wie Abb. 52 zeigt, wandern bei allen Filmbildnern während der Lagerung Säurekomponenten der Überzugsfilme in den Kern ein. Im Gegensatz zu HPMCP- und Eudragit[®]-Überzügen waren bei Filmtabletten mit CAP bereits nach der Herstellung der Filmtabletten bei 2-stündiger Prüfung in Wasser Säurekomponenten im Kern der Tabletten nachweisbar.

Nach 6-monatiger Lagerzeit bei der Belastungstemperatur von 40°C war bei einer erneuten Untersuchung der Filmtabletten mit CAP in Wasser mehr als die doppelte Säuremenge zu finden. Bei dieser Streßlagerung wurden offensichtlich gerade bei CAP erhebliche Mengen Säurekomponenten aus dem Überzug freigesetzt.

Auch bei HPMCP- und Eudragit[®]-Zubereitungen traten nach der Lagerung bei 40°C und Behandlung der Filmtabletten mit Wasser Säurekomponenten aus dem Überzug in Erscheinung.

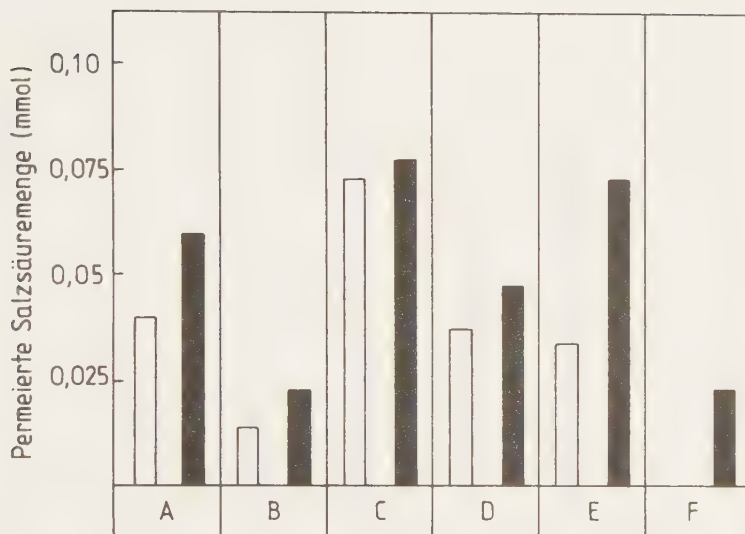


Abb. 51 Einfluß der Filmbildner, der Schichtdicke und einer Lagerzeit von 6 Monaten auf die Permeation von Salzsäure durch magensaftresistente Filmüberzüge in den Tablettenkern



Frisch hergestellte Filmtabletten



Filmtabletten, 6 Monate bei 40°C gelagert

- A CAP-Überzug; 5 mg/cm² Lackauftrag
- B CAP-Überzug; 7,5 mg/cm² Lackauftrag
- C HPMCP-Überzug; 5 mg/cm² Lackauftrag
- D HPMCP-Überzug; 7,5 mg/cm² Lackauftrag
- E Eudragit®L-Überzug; 5 mg/cm² Lackauftrag
- F Eudragit®L-Überzug; 7,5 mg/cm² Lackauftrag

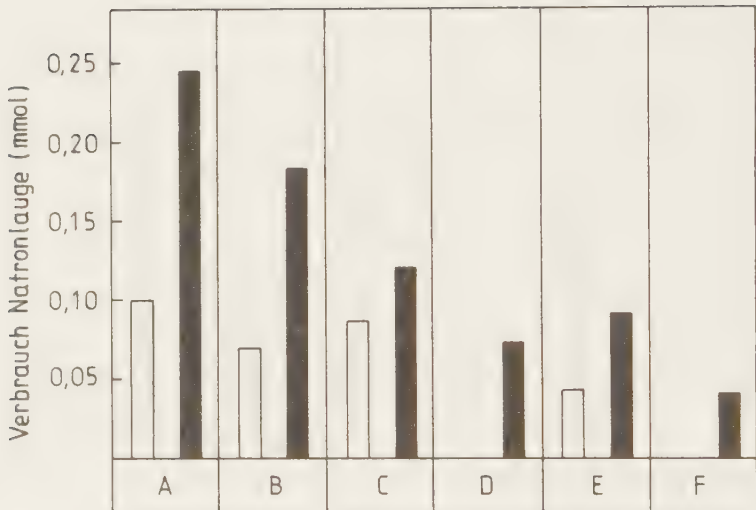


Abb. 52 Einfluß der Filmbildner und einer Lagerung bei 40°C auf den Verbrauch an Natronlauge bei der Titration magensaftresistent überzogener Glucosekerne nach Behandlung mit 0,1 N Salzsäure und Wasser

- Frisch hergestellte Filmtabletten
 Filmtabletten, 6 Monate gelagert bei 40°C
- A Charge CG 2 (CAP-Überzug), untersucht in Salzsäure
 - B Charge CG 2 (CAP-Überzug), untersucht in Wasser
 - C Charge HG 2 (HPMCP-Überzug), untersucht in Salzsäure
 - D Charge HG 2 (HPMCP-Überzug), untersucht in Wasser
 - E Charge EG 2 (Poly(meth)acrylat-Überzug), untersucht in Salzsäure
 - F Charge EG 2 (Poly(meth)acrylat-Überzug), untersucht in Wasser

Auswirkungen der Säurepermeation bei magensaftresistenten Pankreatin-Dragees

Obwohl in der Literatur eine mögliche Permeation von Magensalzsäure in magensaftresistente Zubereitungen diskutiert wird, liegen bisher keine Befunde vor, in welchen die Auswirkungen einer solchen Säureaufnahme auf säureempfindliche Zubereitungen überprüft wurden.

Zum Nachweis möglicher Auswirkungen wurde deshalb die Aktivität von Pankreaslipase, deren Säureempfindlichkeit bekannt ist (160,183), in einer Reihe von 5 Zubereitungen untersucht (Tab. 15).

Neben den selbst hergestellten und ohne Lagerzeit einbezogenen Zubereitungen wurden 2 Fertigarzneimittel untersucht, welche über 2 Jahre der Temperaturbelastung von 30°C ausgesetzt waren. Bei diesen gelagerten Präparaten waren in anderem Zusammenhang bei Resistenztests Quellungsvorgänge beobachtet worden.

Präparat	
A	selbst hergestellte, nicht magensaftresistente Pankreatintablette
B	selbst hergestellte Pankreatin-Filmtablette mit Eudragit [®] L-Überzug
C	selbst hergestellte Pankreatin-Filmtablette mit HPMCP-Überzug
D	Fertigarzneimittel mit CAP-Überzug; 2 Jahre bei 30°C gelagert
E	Fertigarzneimittel mit HPMCP-Überzug; 2 Jahre bei 30°C gelagert

Tab. 15 Pankreatin-Zubereitungen, bei welchen Aktivitätsbestimmungen durchgeführt wurden

Wie Tab. 16 zeigt, trat durch den 2-stündigen Resistenztest in 0,1 N Salzsäure bei allen Präparaten eine Abnahme der Enzymaktivität gegenüber den unbehandelten Präparaten ein. Während die nicht überzogenen Tabletten nach der Säurebehandlung erwartungsgemäß keine Lipaseaktivität mehr aufwiesen, war das Ausmaß des Verlusts an Enzymaktivität bei den überzogenen Zubereitungen unterschiedlich.

Eine sehr starke Aktivitätsabnahme wurde bei Präparat E festgestellt. Die Filmüberzüge waren hier nach dem Resistenztest intakt, die Formlinge jedoch infolge des Eindringens von Resistenzmedium stark aufgequollen. Die geringste Aktivitätsabnahme mit 10% wies Präparat B, eine Filmtablette mit Eudragit®-Überzug auf.

Bei selbst hergestellten Filmtabletten mit HPMCP-Überzug und bei dem Präparat D mit CAP-Überzug lag die Aktivitätsabnahme bei etwa 20%.

Aus Tab. 16 geht ferner hervor, daß defekte, nicht säureresistente Dragees besonders starke Aktivitätsverluste aufwiesen. So sank bei einem eingerissenen Formling bei Präparat C die Aktivität um 55% ab.

Präparat	Lipaseaktivität (FIP-Einheit)		Abnahme der Lipaseaktivität (%)
	vor dem Resistenztest	nach dem Resistenztest	
A	16750	0	- 100
B	8880	8000	- 9,9
C	8880	6860	- 21,3
C ^{x)}	8880	4000	- 55
D	5000	4100	- 18
D ^{x)}	5000	3000	- 40
E	19550	4200	- 78,5

Tab. 16 Abnahme der Lipaseaktivität während des Resistenztests über 2 Stunden in 0,1 N Salzsäure nach Ph. Eur. bei Pankreatin-Dragees und -Tabletten

^{x)} defekter, nicht säureresistenter Formling

2. Zur Frage einer gravimetrischen Bestimmbarkeit der Säurepermeation bei magensaftresistenten Filmtabletten

Gestützt auf Untersuchungsergebnisse der Säurepermeation bei Testtabletten, sollte die Nachweisbarkeit des Eindringens von Salzsäure in Drageekerne durch Wägung überprüft werden. In diesem Zusammenhang sollte ferner die Auswirkung von Weichmachern auf das Resistenzverhalten einbezogen werden.

Die in Tab. 17 dargestellten Ergebnisse lassen folgende Auswirkungen der Säurepermeation erkennen:

Die prozentuale Gewichtszunahme liegt bei Filmtabletten mit Eudragit®-Überzügen mit 1% am niedrigsten. Auch nach Lagerung dieser Filmtabletten bei einer Belastungstemperatur von 40°C kommt es während des Resistenztests nur zu einem geringen Anstieg des Tablettengewichts.

Überzüge mit Celluloseacetatphthalat führen zu größeren Gewichtszunahmen, die bei Lagerung noch weiter ansteigen.

Filmtabletten mit HPMCP-Überzügen weisen die größte Durchlässigkeit für 0,1 N Salzsäure auf.

Eudragit®-Filme, die aus wässriger Dispersion aufgetragen wurden, bedingen gegenüber den aus organischer Lösung aufgetragenen nur wenig größere Durchlässigkeiten.

Filme der Cellulosederivate, die aus wässrigen Lösungen aufgetragen wurden, weisen insbesondere nach der Lagerung gegenüber solchen aus organischen Lösungsmitteln wesentlich ungünstigere Eigenschaften mit hohen Permeationswerten auf.

Am Beispiel von Celluloseacetatphthalat-Überzügen kann gezeigt werden, daß Art und Konzentration der Weichmacher die Filmdurchlässigkeit beeinflussen. Rizinusöl ist dabei am wenigsten geeignet. Die bereits nach der Herstellung sehr permeablen Filme erfahren während des Resistenztests Gewichtszunahmen um etwa 20%. Nach 2 Jahren Lagerung bei der Belastungstemperatur von 40°C sind die Filmtabletten nicht mehr säureresistent.

Bei Verwendung von Triacetin sind Gewichtszunahmen von 6,5% nachweisbar.

Gleiche Konzentrationen an Diethylphthalat bzw. Dibutylphthalat als Weichmacher bewirken niedrigere Gewichtszunahmen der Filmtabletten.

Stärke-Lactose Kerne mit Überzug aus	Gewichtszunahme (%)	
	nach Herstellung	nach Lagerung bei 40°C
CAP + 18% Diethylphthalat	+ 3,5 %	+ 4,6 %
CAP + 36% Diethylphthalat	+ 3,1 %	+ 5,6 %
CAP + 36% Dibutylphthalat	+ 2,9 %	+ 3,8 %
CAP + 36% Triacetin	+ 6,5 %	+ 8,26%
CAP + 18% Rizinusöl	+20,5 %	-
CAP + 15% Buntpigment	+ 2,4 %	+ 3,52%
CAP aus ammoniakalischer, wäßriger Lösung	+15,0 %	+48,0 %
HPMCP + 18% Diethylphthalat	+ 6,6 %	+10,4 %
HPMCP + 15% Buntpigment	+10,68%	+12,9 %
HPMCP aus ammoniakalischer, wäßriger Lösung	+32,0 %	+48,0 %
Eudragit + 20% Diethylphthalat	+ 1,07%	+ 1,13%
Eudragit + 15% Buntpigment	+ 1,08%	+ 0,88%
Eudragit L 30 D (wäßrige Dispersion)	+ 1,69%	+ 1,85%
Glucose-Kerne (Testtabletten) mit Überzug aus		
CAP 5 mg/cm ² (Charge CG 2)	+ 5,75%	+ 7,5 %
CAP 7,5 mg/cm ² (Charge CG 3)	+ 0,9 %	+ 5,5 %
HPMCP 5 mg/cm ² (Charge HG 2)	+ 8,2 %	+ 7,5 %
Eudragit 5 mg/cm ² (Charge EG 2)	+ 1,88%	+ 3,7 %

Tab. 17 Einfluß der Überzugsrezeptur, des Kernmaterials und der Lagerzeit von 2 Jahren auf die Gewichtszunahme magensaftresistenter Filmtabletten während des Resistenztests über 2 Stunden mit 0,1 N Salzsäure

Die magensaftresistent überzogenen Testtabletten zeigen gleiche Tendenzen wie die ebenfalls selbst hergestellten Zubereitungen, welche als Kernmaterial Kartoffelstärke und Milchzucker enthalten. Auch hier steigt die Gewichtszunahme von Eudragit® über CAP nach HPMCP an. Die einzelnen Gewichtszunahmen liegen jedoch überwiegend etwas höher. Die Ergebnisse bei CAP-Überzügen auf Testtabletten zeigen, daß bei Wahl dickerer Filme die Permeation von Salzsäure vermindert werden kann.

3. Vergleichende Beurteilung der Säuredurchlässigkeit an isolierten, magensaftresistenten Filmen

Zur Beurteilung von Gebrauchseigenschaften werden in bestimmten Fällen isolierte Filme bei Arzneimittelentwicklungen überprüft.

Andererseits stehen Film- und Kernmaterial von Arzneimitteln in Wechselbeziehungen, die an isolierten Filmen nicht einbezogen werden können.

Die vorliegende vergleichende Untersuchung diente deshalb zur Abklärung der Brauchbarkeit solcher Befunde.

Zur Bestimmung der Säurepermeation wurden magensaftresistente Filme gegossen und in die Zellen einer Gleichgewichtsdialyseapparatur (157) eingespannt. Eine Halbzelle wurde mit 0,1 N Salzsäure, die andere mit Wasser befüllt. Nach Untersuchungszeiten von 1, 2 und 4 Stunden wurde die Säuremenge bestimmt, die durch den Film hindurch in das Wasserkompartiment permeiert war.

Wie die Befunde zeigen, waren die ermittelten Permeationskoeffizienten bei HPMCP-Filmen am größten, Celluloseacetatphthalat-Filme wiesen die niedrigsten Werte auf (Tab. 18). Die Permeationskonstanten der sehr spröden Poly(meth)acrylat-Filme lagen zwischen den Werten der beiden anderen Filmbildnern.

Zusatz größerer Konzentrationen an Weichmachern sowie Zusatz von Buntpigmenten führten nur zu geringen Beeinflussungen der Permeation. Am Beispiel von CAP-Filmen konnte ge-

zeigt werden, daß ein Zusatz osmotisch aktiver Substanz zum Wasserkompartiment zu einem deutlichen Anstieg der Permeation führte.

Zusammensetzung des Films	Permeationskoeffizient (m^2s^{-1})
CAP-Film mit 15% Diethylphthalat	$8,69 \cdot 10^{-10}$
CAP-Film mit 15% Diethylphthalat + 10% Pigment	$8,0 \cdot 10^{-10}$
CAP-Film mit 30% Diethylphthalat	$7,13 \cdot 10^{-10}$
HPMCP-Film mit 15% Diethylphthalat	$2,48 \cdot 10^{-9}$
Eudragit®L-Film mit 15% Diethylphthalat	$1,6 \cdot 10^{-9}$
CAP-Film mit 15% Diethylphthalat 15% Glucose im Akzeptor	$1,9 \cdot 10^{-9}$

Tab. 18 Permeationskoeffizienten isolierter magensaft-resistenter Filme für 0,1 N Salzsäure (Schichtdicke 70 μm)

Wie Abb. 53 zeigt, steigt die permeierte Säuremenge mit der Einwirkungszeit nahezu linear an. Auch hier ist die größere Permeabilität von HPMCP-Lacken im Vergleich zu CAP und Eudragit® erkennbar.

Eudragit®-Filme und HPMCP-Filme 40 μm konnten nur während 2 Stunden untersucht werden, da nach 4 Stunden häufig mechanisch bedingte Filmrisse auftraten und somit keine gesicherten Ergebnisse erzielt werden konnten.

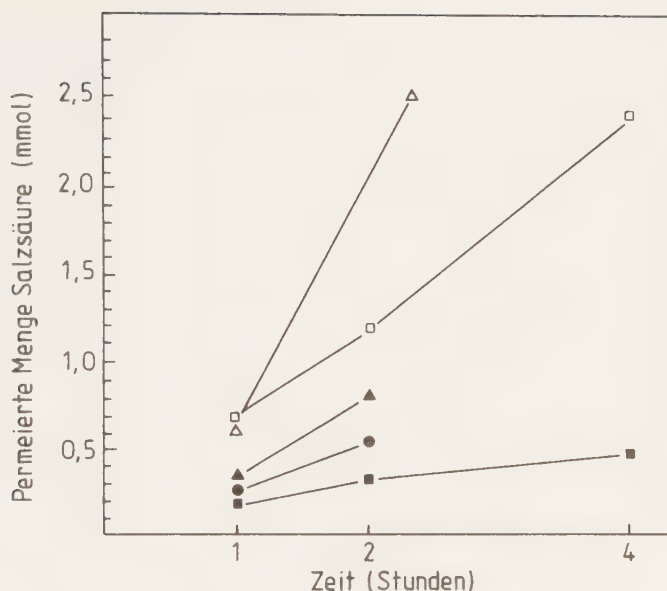


Abb. 53 Permeation von 0,1 N Salzsäure durch magensaftresistente Filme in Abhängigkeit von der Einwirkungszeit

- Eudragit® L-Film (70 µm)
- ▲- HPMCP-Film (70 µm)
- CAP-Film (70 µm)
- △- HPMCP-Film (40 µm)
- CAP-Film (40 µm)

Mit zunehmender Filmdicke geht die Säurepermeation innerhalb des Untersuchungszeitraums deutlich zurück (Abb. 54). Während bei Eudragit®-Filmen der Schichtdicke 140 µm innerhalb von 2 Stunden praktisch keine Säurepermeation nachweisbar ist, kann im Falle von CAP- und HPMCP-Filmen auch bei solchen Schichtdicken noch eine geringe Permeation von Salzsäure gefunden werden. Eine deutliche Stabilisierung mit zu-

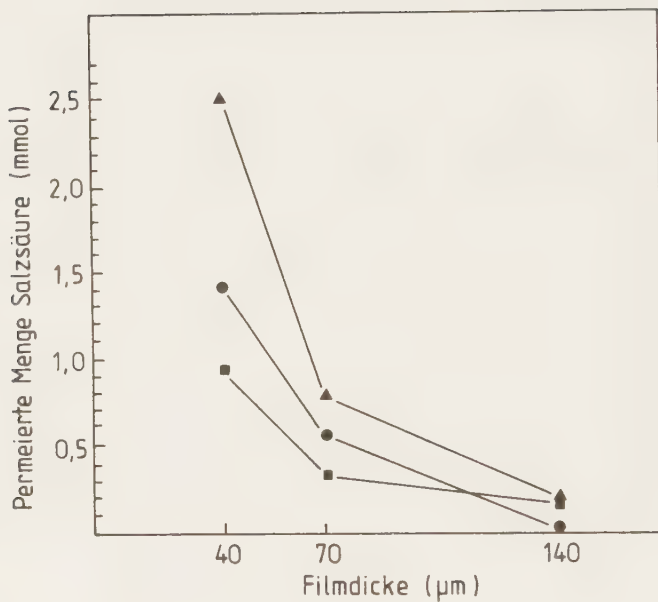


Abb. 54 Permeation von 0,1 N Salzsäure durch magensaftresistente Filme in Abhängigkeit von der Filmdicke (Versuchsdauer: 2 Stunden)

-●- Eudragit L -▲- HPMCP -■- CAP

nehmender Filmdicke tritt bei HPMCP-Filmen ein. Die permeierte Menge bei einem Film der Dicke 40 μm liegt um den Faktor 10 höher als bei 140 μm -Filmen.

4. Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, weisen fast alle untersuchten Filme aus magensaftresistenten Überzugsmaterialien Permeabilität für Salzsäure auf. Das Ausmaß der ermittelten Säuredurchlässigkeit hängt jedoch erheblich von den jeweiligen Bedingungen ab.

Folgende Befunde bei überzogenen Tabletten sind dabei hervorzuheben:

Filtabletten mit üblichen Überzugsdicken können beim Resistenztest mit 0,1 N Salzsäure Säure aufnehmen.

Mit zunehmender Filmdicke wird die Permeabilität geringer. Bei den Filtabletten mit Auftragsmengen von 5 mg Lack/cm² liegt die ermittelte Aufnahme von Säure im Bereich von 0,5% Salzsäure bezogen auf das Tablettengewicht.

Die Säurepermeation wurde durch Verwendung der Testtablette aus Glucose mit 6% Polyethylenglykol 6000, die zum Nachweis eingedrungener Säure gut geeignet war, bewußt gefördert. Allerdings sind alle löslichen Komponenten in Tabletten in der Lage, osmotische Effekte auszuüben. Der Vergleich der Gewichtszunahmen magensaftresistenter Glucosetabletten mit den Gewichtszunahmen bei den Stärke-Milchzucker-Tabletten belegt, daß dabei nur geringe Unterschiede auftreten.

Vergleicht man das Verhalten überzogener Tabletten mit verschiedenen Überzügen, so zeigt sich, daß CAP und HPMCP deutlich höhere Säuredurchlässigkeit aufweisen als Polymethacrylat-Überzüge. Dies deckt sich mit Untersuchungen der Wasserdampfdurchlässigkeit (167).

Die größere Durchlässigkeit der Cellulosederivate ist durch ihre größere Hydrophilie erklärbar (133). Im Vergleich dazu sind Polymethacrylate weniger hydrophil und bilden dichtere Filme, da die Moleküle räumlich enger beieinander liegen (167).

Beim Vergleich der Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Säure im Tablettenkern mit den Ergebnissen der gravimetrischen Bestimmungen wird deutlich, daß mit beiden Methoden gleiche Tendenzen gefunden werden. Damit konnte bewiesen

werden, daß durch einfache Bestimmung der Gewichtszunahme während des Resistenztests Aussagen über das Eindringen von Säure möglich sind.

Daß die Funktionsfähigkeit magensaftresistenter Überzüge aufgrund der Säurepermeabilität eingeschränkt sein kann, läßt sich besonders mit der Aktivitätsabnahme magensaftresistenter Pankreatinzubereitungen während des Resistenztests belegen. Besonders ausgeprägt war die Abnahme der Lipaseaktivität bei Zubereitungen, die unter Streßbedingungen gelagert waren und auch äußerlich erkennbare Aufquellvorgänge während des Resistenztests zeigten. Der Verlust der Lipaseaktivität nicht überzogener Formlinge bei der Säurebehandlung überrascht nicht, da das Enzym unterhalb pH 3,0 rasch zerstört wird (7).

Die Lagerung der Filmtabletten unter der Belastungstemperatur von 40°C zeigt, daß die Durchlässigkeit der Filme bei Lagerung geringfügig zunimmt. Ähnliche Ergebnisse wurden für Wasserdampfdurchlässigkeiten der entsprechenden Lacke erhalten (167).

Die Befunde entsprechen damit den bei unseren Stabilitätsuntersuchungen erhaltenen Befunden, wonach chemische Zersetzungen der Filmbildner sowie mögliche physikalische Umlagerungen nachweisbar waren.

Im Zusammenhang mit der Lagerung verdient vor allem die durch Titration nachweisbare Freisetzung von Säurekomponenten aus dem Film Beachtung. Auch diese Befunde decken sich mit unseren Ergebnissen der Stabilitätsuntersuchung magensaftresistenter Filme. Dabei konnten lagerungsbedingte Zersetzungen der Filmbildner und Weichmacher nachgewiesen werden, wobei in der Regel Säuren wie Phthalsäure oder Essigsäure abgespalten werden.

Bei der Untersuchung isolierter Filme wurden erwartungsgemäß höhere Durchlässigkeiten gefunden (158).

Insbesondere reine Poly(meth)acrylat-Filme weisen aufgrund ihrer Sprödigkeit sehr hohe Säurepermeabilität auf.

Als Ursache dafür kann der für Polymethacrylat höhere Bedarf an Weichmachern und der Bedarf an Pigmenten gelten.

Außerdem muß berücksichtigt werden, daß freie Filme im Gegensatz zu Tablettenüberzügen von beiden Seiten angelöst werden können (170). Bei CAP führte jedoch ein Zusatz höherer Weichmachermengen und ein Zusatz von Pigmenten nur zu geringen Permeabilitätsänderungen.

Die gleiche Tendenz konnte auch bei der Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit solcher Filme nachgewiesen werden (184).

Die ermittelten Permeabilitätskoeffizienten der untersuchten isolierten Filme lagen überwiegend niedriger als entsprechende Werte, welche mit anderen Versuchsanordnungen erhalten wurden (184).

In unseren Untersuchungen wurde das wäßrige Akzeptormedium mit CO_2 auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt, um damit eine pH-abhängige Anlösung der Filme von der wäßrigen Seite zu vermeiden.

Die Aussagekraft von Untersuchungen freier Filme sollte aufgrund der dargelegten Unterschiede zu Ergebnissen bei Filmtabletten nicht überbewertet werden.

V. Entwicklung einer Filmtablette zur Untersuchung der Pharmakokinetik magensaftresistenter Zubereitungen

Neben in vitro-Untersuchungen wie Bestimmung des Zerfalls und der Lösungsgeschwindigkeit muß zur Beurteilung magensaftresistenter Zubereitungen insbesondere auch deren Verhalten in vivo überprüft werden. Zur Bestimmung des Resistenz- und Zerfallsverhaltens magensaftresistenter Darreichungsformen in vivo werden verschiedene, teilweise aufwendige Untersuchungen herangezogen.

Röntgenologische Untersuchungen wurden bis zum Eintritt gesetzlicher Einschränkungen durchgeführt (192-194). Versuchsanordnungen mit radioaktiv markierten Zubereitungen (195,196) sowie die Verwendung von pH-Endoradiosonden zur Feststellung des Zerfalls magensaftresistenter Kapseln im Dünndarm (197-199) sind bekannt.

Analytisch aufwendig sind Blutspiegelbestimmungen, welche ebenfalls Rückschlüsse auf das zeitliche Zerfallsverhalten der Zubereitungen erlauben (101).

Es sollte deshalb ein einfaches Testsystem zur in vivo-Untersuchung magensaftresistenter Zubereitungen entwickelt werden, welches folgende Anforderungen erfüllt:

- Möglichkeit der Überprüfung der Säureresistenz im Magen und des Zerfalls im Dünndarm
- Einfacher Nachweis eines Arzneistoffes im Harn
- Toxikologische Unbedenklichkeit des Arzneistoffes
- Ermöglichung von Aussagen über Einflüsse von Lacküberzügen und Herstellungsvorgängen sowie über Lagerungseinflüsse.

1. Entwicklung des Testsystems und Herstellung der Filmtabletten

Als Arzneistoff für das Testsystem wurde Riboflavin ausgewählt. Aufgrund seines charakteristischen Resorptions- und Ausscheidungsverhaltens ist es als Modellsubstanz zur in vivo-Testung magensaftresistenter Zubereitungen besonders geeignet. Riboflavin wird in einem engen Abschnitt des oberen Dünndarms

besonders gut resorbiert (205,206), in den folgenden Abschnitten des Dünndarms und im Dickdarm ist die Riboflavinaufnahme wenig ausgeprägt (205).

Die Ausscheidung von Riboflavin erfolgt über die Niere (205, 210), erst nach hohen Gaben wird ein Teil über die Galle eliminiert (207). Da die Harnausscheidung von Riboflavin gut mit der resorbierten Menge korreliert (206), ist über eine Bestimmung von Riboflavin im Harn ein Rückschluß auf die Resorptionsrate möglich. Wegen der besseren Löslichkeit bietet sich die Verwendung von Riboflavin-5-phosphat an, das nach Dephosphorylierung als freies Riboflavin im Harn ausgeschieden wird (207). Weitere Metabolisierungen sind beim Menschen nicht bekannt (205).

Ein besonderer Vorteil von Riboflavin ist die sehr gute Verträglichkeit (209). Auch bei hohen Dosen, bei denen ab 50 mg eine Sättigung der Resorption eintritt (210), ist die Substanz völlig untoxisch.

Einer dünn-schichtchromatographischen Bestimmung wurde zum Nachweis des Riboflavins im Harn der Vorzug gegeben, weil damit störende Bestandteile abgetrennt werden können. Die Trennung erfolgte mit Hilfe eines schwach sauren Fließmittels aus n-Butanol, Ameisensäure und Wasser. Die quantitative Bestimmung wurde über densitometrische Auswertung durch Messung der Fluoreszenz vorgenommen.

Die Herstellung der Testtabletten und die Durchführung der Bestimmungen aus dem Harn müssen wegen der Photoinstabilität des Arzneistoffes unter Ausschluß von direktem Sonnenlicht durchgeführt werden (127,211). Außerdem muß beachtet werden, daß die Resorption von Riboflavin von aufgenommener Nahrung erheblich beeinflusst wird (206-208). Der Versuchsablauf einschließlich eines Standardfrühstücks sowie die Zufuhr definierter Flüssigkeitsmengen sind daher genau festzulegen (Abb. 55).

Vorbereitung:

Herstellung von Riboflavintabletten 25 mg



Überziehen der Tabletten mit magensaft-
resistenten Filmen

Versuchsablauf:

Einnahme einer Filmtablette
(standardisierte Bedingungen)
Vergleichsweise Einnahme einer nicht über-
zogenen Tablette
(standardisierte Bedingungen)



Sammeln von Urinproben nach bestimmten
Zeiten



Bestimmung von Riboflavin durch quanti-
tative Dünnschichtchromatographie



Bewertung von Magensaftresistenz und Zer-
fall über das zeitliche Auftreten und die
Konzentration des ausgeschiedenen
Riboflavins

Abb. 55 Schematische Darstellung des Testsystems für
magensaftresistente Zubereitungen

Zur Untersuchung der Eignung des Testsystems wurden magensaftresistente Filmtabletten mit verschiedenen Filmbildnern, Lackrezepturen und Lackauftragsmengen hergestellt. Neben Filmtabletten mit sehr dünnen, nicht magensaftresistenten Überzügen (Charge R 1, R 5), wurden Filmtabletten mit mittleren und hohen Lackauftragsmengen hergestellt. Der Wirkstoffgehalt einer Tablette betrug 25 mg. Für die Überzüge wurden Lacksubstanzen mit niedrigen Löse-pH-Werten (Chargen R 5 - R 8) sowie solche eingesetzt, die sich in vitro erst bei hohen pH-Werten von 6,5 - 7,0 lösen (Tab. 19).

2. In vitro-Untersuchungen der magensaftresistenten Filmtabletten

Die angefertigten magensaftresistenten Filmtabletten wurden entsprechend den Angaben des Europäischen Arzneibuches auf ihr Säureresistenz- und Zerfallsverhalten untersucht. Daneben wurden mikroskopische Schichtdickenbestimmungen vorgenommen.

Wie Tab. 20 zeigt, waren die Chargen R 2, R 5 und R 11 erwartungsgemäß nicht resistent gegenüber Salzsäure. Die Schichtdicken waren entsprechend den geringen Lackauftragsmengen sehr klein. Alle anderen Chargen erfüllten die Anforderung nach 2-stündiger Resistenz.

Aus Tab. 20 geht hervor, daß die Zerfallszeiten mit zunehmender Schichtdicke deutlich anstiegen. Auch Unterschiede im Verhalten verschiedener magensaftresistenter Überzugsmaterialien sind erkennbar. Filmtabletten mit HPMCP 50 als Überzugssubstanz (Chargen R6-R8) wiesen niedrigere Zerfallszeiten auf als Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen (Chargen R 2 - R 4) oder Eudragit®-Lacken (Chargen R 10 - R 14). Der Überzug bestehend aus dem Gemisch von Eudragit®L mit Eudragit®S wies erwartungsgemäß die längste Zerfallszeit auf.

Auch für in vitro-Untersuchungen hat sich die Verwendung von Riboflavin als Arzneistoff bewährt, da schon bei kleinen Rissen im Überzug Riboflavin rasch herausgelöst wurde und infolge

Charge R 1	Celluloseacetatphthalat-Überzug Weichmacher : 18% Diethylphthalat Auftragsmenge: 2,5 mg Lack/cm ² Oberfläche
Charge R 2	Auftragsmenge: 5 mg/cm ²
Charge R 3	Auftragsmenge: 7,5 mg/cm ²
Charge R 4	Auftragsmenge: 15 mg/cm ²
Charge R 5	Hydroxypropylmethylcellulosephthalat- Überzug (HP 50) Weichmacher : 18% Diethylphthalat Auftragsmenge: 2 mg/cm ²
Charge R 6	Auftragsmenge: 5 mg/cm ²
Charge R 7	Auftragsmenge: 7,5 mg/cm ²
Charge R 8	Auftragsmenge: 15 mg/cm ²
Charge R 9	Hydroxypropylmethylcellulosephthalat- Überzug (HP 55) Auftragsmenge: 5 mg/cm ²
Charge R 10	Eudragit®L : Eudragit®S 1 : 1-Überzug Weichmacher : Diethylphthalat 25% Auftragsmenge: 5 mg/cm ²
Charge R 11	Eudragit®L-Überzug (Poly(meth)acrylsäure- ester) Weichmacher : Diethylphthalat 25% Auftragsmenge: 2 mg/cm ²
Charge R 12	Auftragsmenge: 5 mg/cm ²
Charge R 13	Auftragsmenge: 7,5 mg/cm ²
Charge R 14	Auftragsmenge: 15 mg/cm ²

Tab. 19 Abwandlungen der Überzugsrezepturen der Ribofla-
vin-Tabletten 25 mg

Charge	Säureresistenz	Zerfallszeit (min)	Schichtdicke (µm)
R 1	-	4'57	20
R 2	+	10'43	40
R 3	+	14'56	75
R 4	+	28'	125
R 5	-	- x)	15
R 6	+	8'25	40
R 7	+	9'53	60
R 8	+	16'23	135
R 9	+	8'15	38
R 10	+	43'	80
R 11	-	- x)	30
R 12	+	16'20	55
R 13	+	19'50	90
R 14	+	24'	150
R 2 ¹⁾	(+)	1'20	40
R 2 ²⁾	+	12'56	40

Tab. 20 Resistenzverhalten, mittlere Zerfallszeiten und mittlere Schichtdicken der magensaftresistenten Riboflavin-Filmdoubletten-Chargen

+ : Säureresistenz gegeben

(+): Formlinge im Resistenztest stark aufgequollen

- : Nicht säureresistent

x): Keine Zerfallszeit in Phosphatpuffer mehr bestimmbar

1): Bei 60°C 80% relativer Feuchte gelagerte Filmdoubletten; Lagerdauer 3 Monate

2): Bei 40°C gelagerte Filmdoubletten; Lagerdauer 3 Monate

seiner Eigenfärbung das Untersuchungsmedium intensiv gelb färbte. Resistenzmängel in Salzsäure sowie Beginn der Wirkstoff-Freisetzung im Zerfallstest waren somit gut erkennbar.

3. In vivo-Untersuchungen der magensaftresistenten Film-tabletten

Alle magensaftresistenten Filmtabletten sowie die nicht überzogenen Riboflavintabletten wurden von der gleichen Versuchsperson an 3 verschiedenen Tagen unter standardisierten Bedingungen eingenommen.

Die Ergebnisse zeigen die Beziehungen zwischen den Unterschieden der magensaftresistenten Überzüge und dem zeitlichen Auftreten sowie der Konzentration von Riboflavin im Harn.

Nach Einnahme einer nicht überzogenen Riboflavintablette kann nach 30 Minuten der Wirkstoff im Harn nachgewiesen werden (Abb. 56). Innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme steigt die Harnkonzentration steil an.

Bei Einnahme von magensaftresistent überzogenen Filmtabletten tritt frühestens zwischen der 3. und 4. Stunde nach der Einnahme Riboflavin in nachweisbaren Konzentrationen im Harn auf. Die Arzneistoffkonzentration liegt hier deutlich unter den Konzentrationen nach Gabe nicht überzogener Formlinge.

Die Verzögerung des Auftretens von Riboflavin im Harn wird durch die Zeitdauer der Magenpassage verursacht. Wie Abb. 57 zeigt, liegt die Passagezeit bei der Versuchsperson, ermittelt mit einer pH-Endoradiosonde, bei etwa 90 Minuten. Die "Heidelberger Kapsel" wurde dabei unter gleichen Bedingungen wie die zu untersuchenden Tabletten eingenommen.

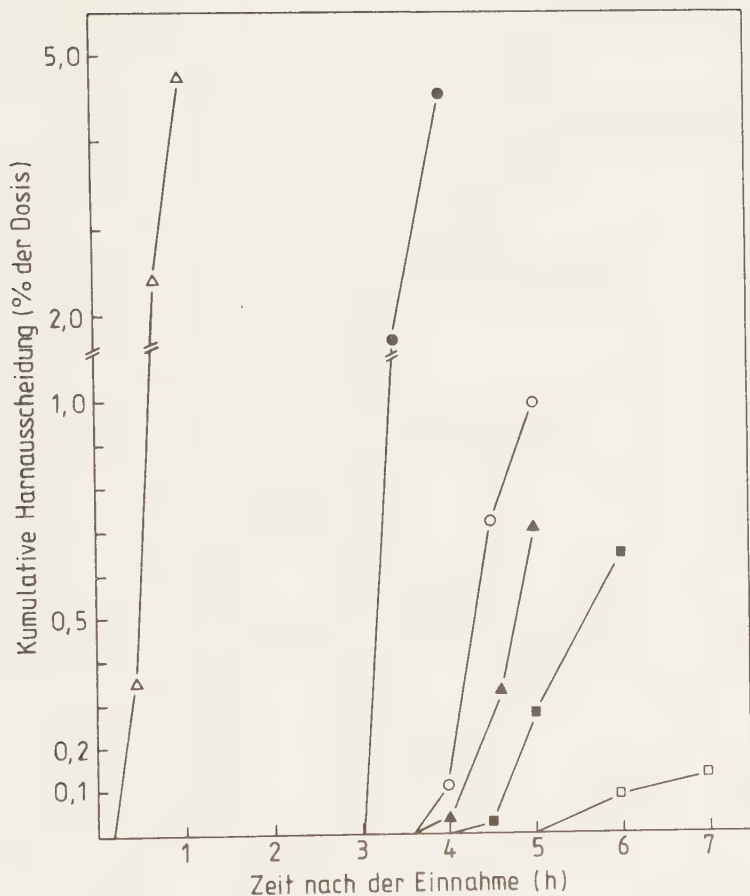


Abb. 56 Einfluß des magensaftresistenten Filmbildners auf den Beginn der Harnausscheidung von Riboflavin nach Applikation magensaftresistenter Riboflavin-Filmtabletten

- △- Charge R 0 (nicht überzogene Tablette)
- ▲- Charge R 2 (Celluloseacetatphthalat)
- Charge R 6 (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 50)
- Charge R 9 (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 55)
- Charge R 10 (Eudragit®L/Eudragit®S-Überzug)
- Charge R 12 (Eudragit®L-Überzug)

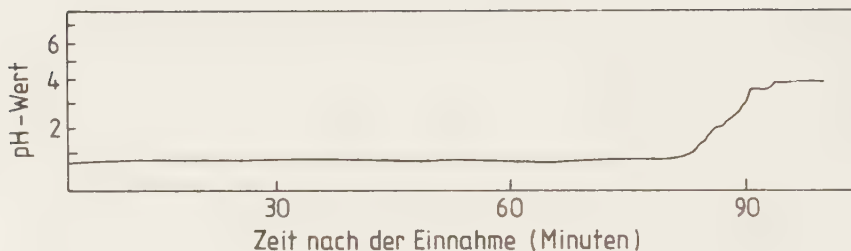


Abb. 57 pH-Profil der Magenpassage einer "Heidelberger Kapsel" bei der Versuchsperson

Aus dem pH-Profil der Abb. 57 geht hervor, daß nach etwa 80 Minuten der pH-Wert ansteigt und nach etwa 100 Minuten ein Plateau von pH 5 erreicht. Dieser pH-Sprung kennzeichnet den Übertritt der Kapsel in den oberen Dünndarm. In diesem Bereich, in dem Riboflavin sehr gut resorbiert wird, lösen sich nur magensaftresistente Überzüge mit niedrigem Löse-pH-Wert wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 50. Bei Lacken mit höheren Löse-pH-Werten tritt eine weitere Verzögerung der Resorption und damit der Harnausscheidung ein.

Während bei Filmdtabletten mit HPMCP 50 als Überzugsmaterial (Charge R 6) 3,5 Stunden nach Einnahme der Tabletten erstmals Riboflavin im Harn auftritt, beginnt bei Filmdtabletten mit HPMCP 55 und CAP die Ausscheidung von Riboflavin erst nach 4 Stunden. Bei Eudragit®L, das in vitro einen Löse-pH-Wert 6,0 aufweist, ist Riboflavin erst nach 4,5 Stunden nachweisbar (Abb. 56).

Besonders spät erscheint der Wirkstoff nach Verabreichung einer magensaftresistenten Filmdtablette mit einem Überzug aus dem Gemisch Eudragit®L mit Eudragit®S. Gleichzeitig sinkt mit zunehmender Verzögerung der Ausscheidung auch die Harnkonzentration des Arzneistoffes stark ab, weil die Resorptionsrate rückläufig ist. Am Beispiel der Charge R 10 mit einem Überzug, der sich in vitro erst bei pH 6,5 - 7,0 löst, läßt sich zeigen, daß in tieferen Darmabschnitten die Riboflavin-Aufnahme deutlich zurückgeht.

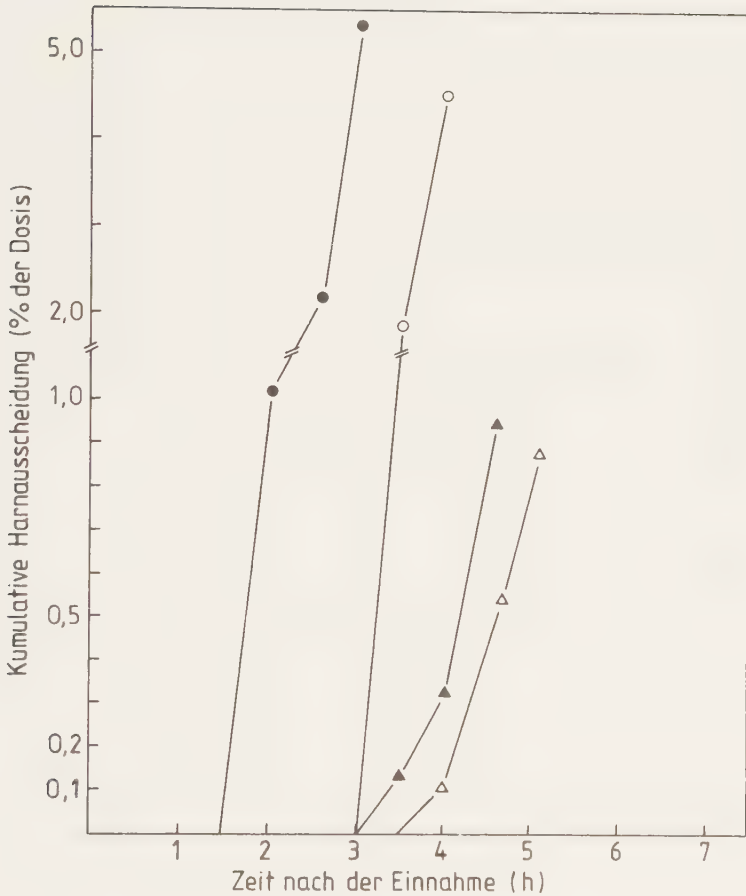


Abb. 58 Einfluß der Filmdicke auf den Beginn der Harnausscheidung von Riboflavin nach Applikation magensaftresistenter Riboflavin-Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzügen

- Charge R 5 (Filmdicke 15 µm, nicht resistent)
- Charge R 6 (Filmdicke 40 µm)
- ▲- Charge R 7 (Filmdicke 60 µm)
- △- Charge R 8 (Filmdicke 135 µm)

Wie Abb. 58 und 59 zeigen, beeinflußt auch die Schichtdicke eines magensaftresistenten Überzuges das Zerfallsverhalten der Filmtabletten in vivo.

Bei Filmtabletten mit einem dünnen Überzug von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 50 besteht entsprechend den Ergebnissen des in vitro-Tests keine Magensaftresistenz.

Das rasche Auftreten von Riboflavin in hoher Konzentration im Harn nach 1,5 bis 2 Stunden zeigt, daß auch in vivo die Tabletten bereits im Magen zerfallen. Das Riboflavin kann unmittelbar nach Eintritt in den Dünndarm resorbiert werden.

Bei einer Erhöhung der Filmdicke verzögert sich das erste Auftreten des Modellarzneistoffs im Harn, gleichzeitig sinkt die Konzentration immer weiter ab. Ab Charge R 6 mit Filmdicke 40 µm, bei der erst nach 3,5 Stunden Riboflavin nachgewiesen wurde, kann mit Magensaftresistenz gerechnet werden.

Ähnliche Verhaltensmuster treten bei Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen auf.

Wie Abb. 59 zeigt, ist Charge R 1 mit einer Filmdicke von 20 µm nicht magensaftresistent. Auch bei dieser Charge beginnt die Ausscheidung von Riboflavin bereits nach 1,5 bis 2 Stunden, die Harnkonzentration liegt wie bei den nicht überzogenen Formlingen sehr hoch.

Beim Aufbringen größerer Lackmengen verzögert sich wiederum der Beginn des Auftretens von Riboflavin im Harn. Entsprechend den niedrigeren Löse-pH-Werten ist die Verzögerung stärker ausgeprägt als bei Filmtabletten mit HPMCP 50-Überzügen.

Auch die Resorptionsabnahme und damit die Verringerung der Harnkonzentration wird deutlicher als bei Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Zubereitungen. So tritt schon bei Charge R 2 mit einem gerade magensaftresistenten Überzug erst 4 Stunden nach der Einnahme der Arzneistoff in niedriger Konzentration im Harn auf.

Wie Abb. 60 zeigt, lassen sich mit Hilfe des Testsystems auch lagerungsbedingte Veränderungen nachweisen.

Charge R 2 wurde 3 Monate bei 60°C und 70% relativer Feuchte

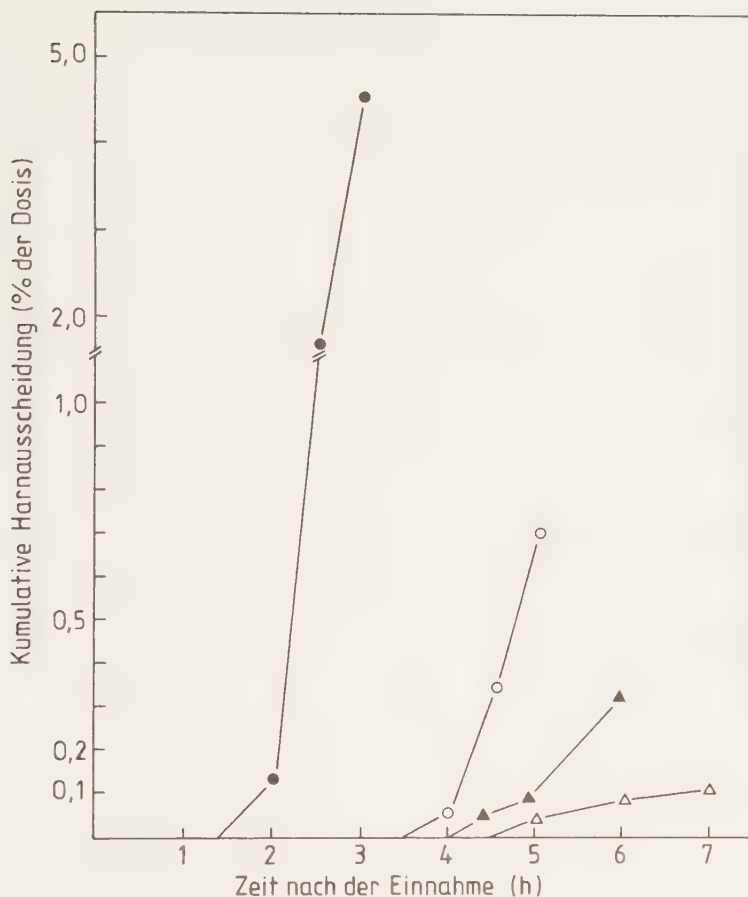


Abb. 59 Einfluß der Filmdicke auf den Beginn der Harnausscheidung von Riboflavin nach Applikation magensaftresistenter Riboflavin-Filtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen

- Charge R 1 (Filmdicke 20 µm, nicht resistent)
- Charge R 2 (Filmdicke 40 µm)
- ▲- Charge R 3 (Filmdicke 75 µm)
- △- Charge R 4 (Filmdicke 125 µm)

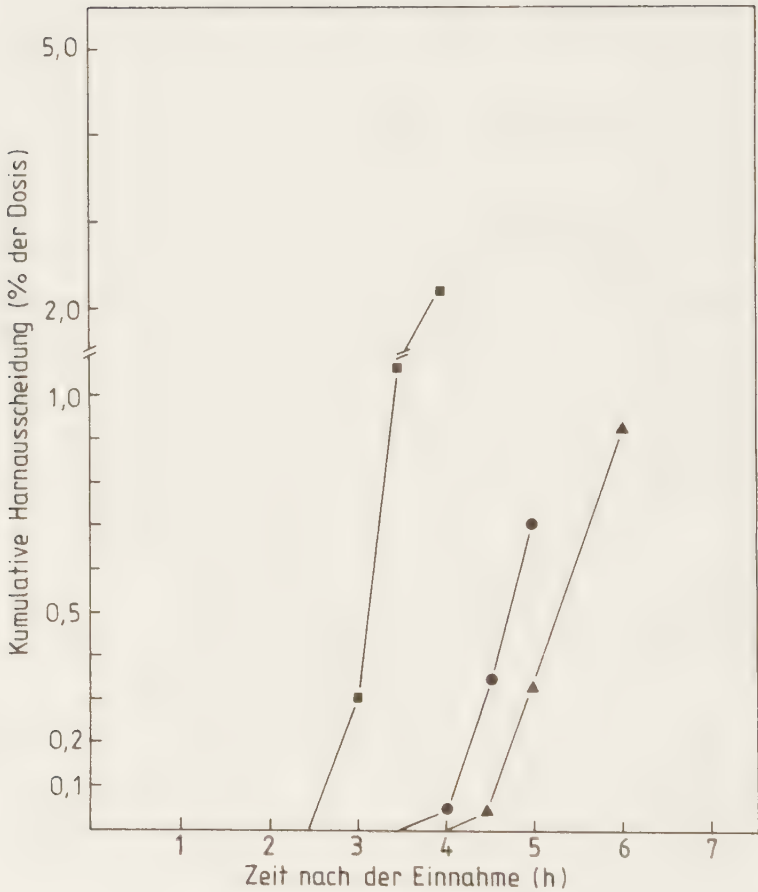


Abb. 60 Einfluß von Lagerung und Lagerungsbedingungen auf den Beginn der Harnausscheidung von Riboflavin nach Applikation magensaftresistenter Filmtabletten der Charge R 2 (CAP-Überzug, 5 mg Lack/cm²)

- frisch hergestellte Filmtabletten
- ▲- 6 Monate bei 40°C gelagert
- 3 Monate bei 60°C 70% rel. F. gelagert

sowie 6 Monate bei 40°C gelagert. Anschließend wurde erneut das in vivo-Verhalten untersucht. Im in vitro-Zerfallstest zeigte sich, daß eine geringe Verzögerung der Zerfallszeit infolge Lagerung bei 40°C eintritt. Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte führte zu einem starken Aufquellen der Formlinge im Resistenztest. Die Zerfallszeit in Phosphatpuffer war stark beschleunigt. Dieses Verhalten zeigt eine Einschränkung der Säureresistenz an (Tab. 20).

Das gleiche Verhalten konnte auch in vivo nachgewiesen werden (Abb. 60). Die Unterschiede zwischen den frisch hergestellten und den bei 40°C gelagerten Filmdoublets waren ebenfalls sehr gering. Es trat lediglich eine geringfügige Verzögerung der Ausscheidung von Riboflavin ein.

Deutliche Unterschiede ergaben sich nach Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte. Riboflavin war hier schon nach 3 Stunden im Harn nachzuweisen, auch die Konzentration im Harn lag deutlich über den bei Einnahme der frisch hergestellten Zubereitungen ermittelten Werten. Damit werden auch in vivo Beeinträchtigungen des Resistenzverhaltens nachweisbar.

Abb. 61 zeigt die gemessenen Harnausscheidungen von Riboflavin bei Einnahme der Filmdoublets von einer Versuchsperson an 3 verschiedenen Versuchstagen. Als Nullwerte der Riboflavinausscheidung werden die jeweiligen Prüfzeitpunkte vor dem ersten Auftreten von Riboflavin im Harn festgesetzt.

Daraus geht hervor, daß das Einsetzen der Riboflavinausscheidung praktisch keinen Schwankungen unterliegt.

Auf diese Weise ist auch bei Schwankungen der Konzentrationen eine eindeutige Aussage über das in vivo-Verhalten möglich. So trat bei nicht überzogenen Doublets (Charge R 0) bei allen Einzeluntersuchungen Riboflavin nach 30 - 45 Minuten erstmals im Harn auf. Bei den Chargen R 2 und R 11, die mit sehr dünnen und damit nicht säureresistenten Überzügen versehen waren, war 1,5 bis 2 Stunden nach der Einnahme Riboflavin nachweisbar. Bei einer magensaftresistenten Filmdoublet mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzug (Charge R 6) war hingegen bei den 3 Untersuchungen der Arzneistoff jeweils erst nach 3,5 Stunden nachweisbar.

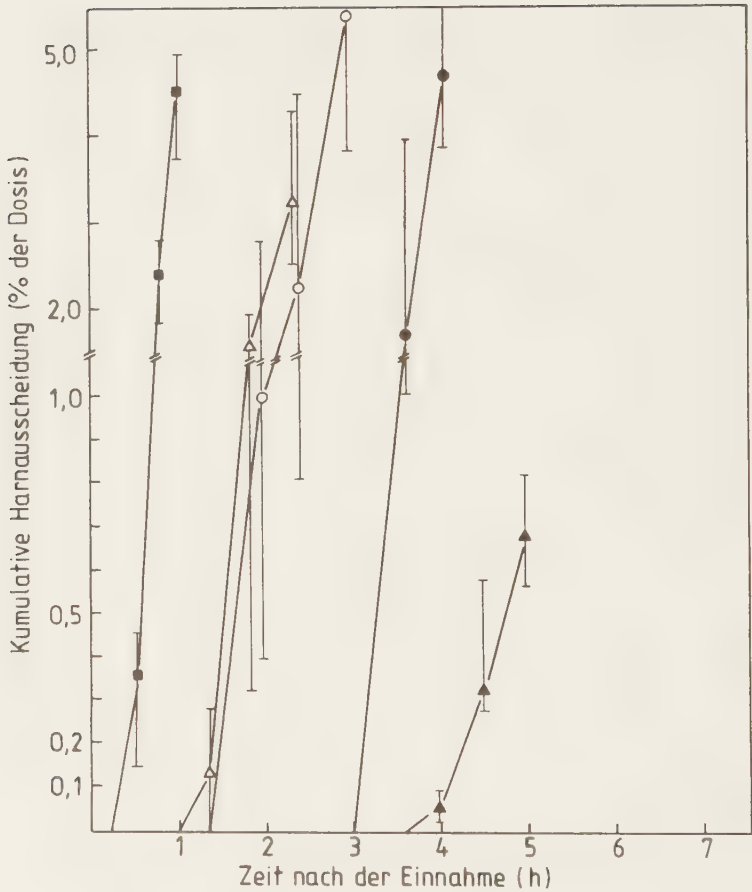


Abb. 61 Streuungen der Harnausscheidung von Riboflavin nach Einnahme magensaftresistenter Filmtabletten an 3 verschiedenen Tagen

- Charge R 0 (nicht überzogene Tabletten)
- Charge R 6 (HPMCP 50-Überzug)
- Charge R 5 (HPMCP 50-Überzug, dünn)
- ▲- Charge R 2 (CAP-Überzug)
- △- Charge R 11 (Eudragit®L-Überzug, dünn)

4. Diskussion der Ergebnisse

Wie die dargelegten Ergebnisse zeigen, erfüllt das Testsystem für magensaftresistente Zubereitungen die eingangs erhobenen Anforderungen.

Folgende praktische Anwendungsmöglichkeiten sind gegeben:

1. Nachweis der Säureresistenz in Abhängigkeit vom Filmbildner und der Schichtdicke in vivo

Aus dem Ausmaß der Verzögerung der Riboflavinausscheidung im Harn und aus der Konzentration des Arzneistoffes im Harn sind Rückschlüsse auf den Filmbildner und die Filmdicke möglich. So läßt sich zeigen, daß dünne Überzüge (z.B. Charge R 1) keine Magensaftresistenz bewirken, da Riboflavin schon nach 1 - 1,5 Stunden im Harn in hoher Konzentration auftritt. Werden Überzüge mit einer Schichtdicke um 40 µm aufgetragen (z.B. Charge R 2), kommt es zu einer deutlichen Verzögerung des ersten Auftretens von Riboflavin im Harn, es kann mit Magensaftresistenz gerechnet werden.

2. Nachweis der Zerfallszeit magensaftresistenter Überzüge im Dünndarm

Dies eröffnet die Möglichkeit, in vivo den zeitlichen Ablauf des Zerfallsverhaltens magensaftresistenter Zubereitungen zu überprüfen und Überzugsrezepturen mit Hilfe dieses Verfahrens zu optimieren.

Die Befunde zeigen, daß magensaftresistente Filmbildner sich entsprechend ihrem Löse-pH-Wert auch in vivo unterschiedlich schnell auflösen. In der Reihe HPMCP 50 - CAP - Eudragit®L - Eudragit®S tritt nach Einnahme entsprechender Filmtabletten mit jeweils gleicher Schichtdicke eine deutliche Verzögerung der Ausscheidung und eine Absenkung der Konzentration von Riboflavin im Harn ein.

3. Nachweis lagerungsbedingter Alterungsvorgänge bei Film- überzügen

Die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchung frisch hergestellter und gelagerter Filmtabletten mit Celluloseacetat-phthalat-Überzug zeigen, daß beim in vitro-Zerfallstest festgestellte Alterungsvorgänge magensaftresistenter Filme in vivo nachweisbar sind. Veränderungen der Pharmakokinetik von Arzneistoffen infolge lagerungsbedingter Alterungsvorgänge der Filme lassen sich damit nachweisen.

Charge	Resistenzzeit (2 h)	Zerfallszeit in vitro (min)	Auftreten von Riboflavin im Harn (h)
R 5	nicht resistent	4'57	1,5
R 6	resistent	8'25	3,5
R 2	resistent	10'43	4,0
R 12	resistent	16'20	4,5
R 10	resistent	43'00	6,0

Tab. 21 Vergleich des in vivo-Verhaltens magensaftresistenter Riboflavin-Filmtabletten mit den Ergebnissen des Zerfallstests nach Ph. Eur.

4. Beurteilung des in vitro-Zerfallstests durch Vergleich mit entsprechenden in vivo-Befunden

Wie Tab. 21 zeigt, können die Zubereitungen, die im in vitro-Test als säureresistent bewertet wurden, aufgrund der ausgeprägten Verzögerung der Ausscheidung von Riboflavin im Harn auch in vivo als magensaftresistent eingestuft werden. Im Resistenztest nach Ph. Eur. nicht resistente Zubereitungen (z.B. Charge R 5) waren auch bei der in vivo-Untersuchung infolge des raschen Auftretens und der hohen Konzentration von Riboflavin im Harn als nicht magensaftresistent erkennbar. Aus den Ergebnissen läßt sich ableiten, daß das mit Hilfe des in vitro-Resistenztests ermittelte Resistenzverhalten der

hier untersuchten Zubereitungen mit den Ergebnissen in vivo gut übereinstimmt.

Wie Tab. 21 zeigt, steigen sowohl die Zerfallszeiten im Zerfallstest als auch die zeitlichen Verzögerungen der Riboflavinausscheidung im Harn jeweils an.

Besondere Beachtung verdient die Beobachtung, wonach relativ geringfügige Veränderungen der Zerfallszeit in vitro mit sehr erheblichen zeitlichen Verzögerungen des Lösungsprozesses im in vivo-Test verbunden sind. Nachdem bereits die Zerfallszeit von 16'20 Minuten der Filmtabletten mit Eudragit®-Überzug in vivo eine etwa 4-stündige Lösungsverzögerung zur Folge hat (bei Abzug von 30 Minuten für Resorption und Ausscheidung) ist die Zulässigkeit von 60 Minuten als Zerfallszeit nach dem Europäischen Arzneibuch in Frage zu stellen.

Auch die starre Festlegung des Zerfalls-pH-Wertes auf pH 6,8 muß überdacht werden.

Gegenüber anderen Untersuchungsmethoden, welche als Testsubstanz für magensaftresistente Zubereitungen Methylenblau (204) oder andere Arzneistoffe (196) einsetzen, erweist sich Riboflavin als vorteilhaft.

Zur Beurteilung magensaftresistenter Zubereitungen ist insbesondere das in verschiedenen Darmabschnitten unterschiedliche Resorptionsverhalten von Bedeutung, weil dadurch beurteilt werden kann, ob Riboflavin schon im Magen, im oberen Dünndarm oder erst später gelöst vorliegt.

Bei den vorliegenden Untersuchungen an einer Testperson erscheint eine Zuordnung eines Befundes "magensaftresistent" bei einer Ausscheidungsverzögerung von Riboflavin im Harn auf 3 Stunden als sinnvoll. Ein früheres Auftreten von Riboflavin im Harn deutet auf unzureichende Säureresistenz hin.

Um mögliche interindividuelle Schwankungen abklären zu können, sollten die Untersuchungen an einem Kollektiv von weiteren 5 Probanden überprüft werden.

Infolge der starken Abhängigkeit der Riboflavinresorption und -ausscheidung von der Nahrungsaufnahme (206,208) muß die strikte Einhaltung standardisierter Versuchsbedingungen in

Form von Standardfrühstück und Mineralwasserzufuhr gewährleistet sein. Nach unseren Befunden treten bereits bei scheinbar geringen Abweichungen wie Austausch von Weißbrot gegen Vollkornbrot deutliche Veränderungen der Resorptions- und Ausscheidungskinetik ein.

VI. Zur Frage der Reproduzierbarkeit und Aussagefähigkeit
von Prüfmethoden für magensaftresistente Zubereitungen

Zur Beurteilung der Funktionalität magensaftresistenter Darreichungsformen sowie für deren Qualitätssicherung in der laufenden Produktion haben in vitro-Testmethoden entsprechende Bedeutung.

Neben Zerfallstestmethoden der Pharmakopöen werden auch Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit zur Beurteilung magensaftresistenter Zubereitungen beschrieben (185-188). Für die Durchführung solcher Dissolutiontests liegen jedoch keine Standardmethoden vor. Es besteht lediglich Einvernehmen, eine Resistenzprüfung dem Dissolutiontest vorangehen zu lassen (186,187).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die verschiedenen Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an den Zerfallstest systematisch zu überprüfen, um Aussagen über die Sicherheit und Reproduzierbarkeit machen zu können.

Im Zusammenhang mit der Methode des Dissolutiontests sollten magensaftresistente Oxyphenbutazon- und Phenylbutazonpräparate auf ihr Wirkstoff-Freigabeverhalten untersucht werden. Dabei interessierten insbesondere die Auswirkungen einer vorgeschalteten Resistenzprüfung auf das Lösungsverhalten sowie die Frage einer Korrelierbarkeit von Zerfalls- und Dissolutiontest.

1. Probleme des Resistenz- und Zerfallstests des Europäischen Arzneibuches

Untersuchung der Reproduzierbarkeit des Zerfallstests

Mit Hilfe selbst hergestellter magensaftresistenter Filmtabletten mit einem Überzug aus CAP wurden jeweils 12 Zerfallsbestimmungen durchgeführt, wobei die Versuchsbedingungen der Ph. Eur. variiert wurden. Dabei sollte festgestellt werden, inwieweit Abweichungen der Anforderungen der Ph. Eur. an Prüftemperatur, pH-Wert der Pufferlösung, Menge der Prüflüssigkeit sowie an die Hubhöhe des Zerfallskorbes das Ergebnis beeinflussen.

Wie Tab. 22 zeigt, treten erst bei folgenden Abweichungen von den vorgegebenen Untersuchungsbedingungen Änderungen ein: Besonderen Einfluß hat eine Verstellung der Hubhöhe des Zerfallskorbes von 50 bzw. 55 mm auf die Einstellungen 22 und 75 mm. Bei Hubhöhe 22 mm trat eine erhebliche Verzögerung des Zerfalls ein, bei Hubhöhe 75 mm kam es zu einer Zerfallsbeschleunigung, bedingt durch die rasche Auf- und Abbewegung. Beim Verzicht auf das Auflegen der "disks" im Zerfallstest traten ebenfalls signifikante Zerfallszeitverlängerungen auf.

Anforderung der Ph. Eur.	Abweichende Bedingungen, die mit 95% Signifikanz zu Zerfallszeitänderungen führen
Temperatur 36-38°C	$\leq 34^{\circ}\text{C}$ $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Pufferlösung pH 6,8	pH < 6,5
Puffermenge 850 ml	$\geq 900 \text{ ml}$ $\leq 700 \text{ ml}$
Hubhöhe des Zerfallskorbs 50 - 60 mm	22 mm 75 mm
Auflegen von 6 disks	Kein Auflegen der disks

Tab. 22 Einfluß von Abweichungen der Versuchsbedingungen auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Filmtabletten

Während schon geringe Änderungen der vorgeschriebenen Menge an Zerfallsmedium im Becherglas des Zerfallstesters zu signifikanten Veränderungen der Zerfallszeit führten, bestand gegenüber Abweichungen des pH-Wertes der Pufferlösung und der Temperatur weitere Toleranz: Erst pH-Werte unterhalb 6,5 führten bei den CAP-Filmtabletten zu Zerfallszeitverzögerungen, während auch bei deutlich höheren pH-Werten die Zerfallszeit gleich blieb. Auch Prüftemperaturen außerhalb des vom Arznei-

buch angegebenen Intervallis von 36 - 38°C führen nicht sofort zu signifikanten Ergebnisänderungen.

Im Zusammenhang mit der vorgeschriebenen Puffermenge verdient die Tatsache, daß bei geringen Mengen unter 600 ml die Zerfallszeit wieder beschleunigt wurde, besondere Beachtung. Dies ist damit erklärbar, daß der Zerfallskorb dann vollständig aus der Pufferlösung austaucht und beim erneuten Eintauchen eine mechanische Belastung auf die Tabletten ausgeübt wird.

Bewertungsgrenzfälle beim Resistenz- und Zerfallstest

Bei der Untersuchung einer großen Anzahl magensaftresistenter Fertigarzneimittel und selbst hergestellter Filtabletten ergaben sich Bewertungsgrenzfälle bei der Anwendung des Zerfallstests.

Der Zerfall wird nach Ph. Eur. definiert:

"Zerfall ist erreicht, wenn kein Rückstand auf der Siebplatte verbleibt - mit Ausnahme von Bruchstücken eines ungelösten Überzugs. Falls irgendein anderer Rückstand verbleibt, darf er nur aus einer weichen Masse bestehen, die keinen fühlbar festen, unbenetzten Kern enthält".

Auch bei strikter Beachtung dieser Angaben sind nicht selten abweichende Entscheidungen darüber möglich, ob ein Präparat als zerfallen gelten muß oder nicht. Entscheidungsprobleme verschiedener Art sind in Tab. 23 zusammengefaßt.

Wie die Untersuchungen von 181 magensaftresistenten Fertigarzneimitteln gezeigt haben, ist die Entscheidung bei nicht weniger als 17 Präparaten oder 9,4% problematisch.

Ein Teil der Probleme wie beispielsweise starke Färbung läßt sich durch Einsatz elektronischer Zerfallstester (130) oder durch Verwendung von Spiegel/Lampen-Kombinationen, die über der Zerfallsapparatur angebracht werden (190), lösen. Ein weiteres Problem bei der Durchführung von Zerfallstests kann darin bestehen, daß die Verwendung von "disks" die Zerfallszeit verlängert. Dies ist dann der Fall, wenn die Tabletten mit Überzügen versehen sind, welche an den Scheiben haften. Wie Abb. 62 zeigt, wird diese Klebeneigung der Überzüge auch durch flache, wenig gewölbte Tablettenformen gefördert.

Verhaltensweisen	Häufigkeit Anzahl der Präparate
Magensaftresistenter Film bleibt ungelöst zurück	4
Dragee schwimmt auf und liegt über den "disks"	4
Überzug der Siebplatte mit Tablettenbestandteilen führt zur Bildung eines Rückstands	6
Zerfall ist durch Trübung oder Färbung des Zerfallsmediums nicht erfaßbar	3

Tab. 23 Häufigkeit des Auftretens von Bewertungsgrenzfällen beim Zerfallstest von 181 magensaftresistenten Fertigarzneimitteln

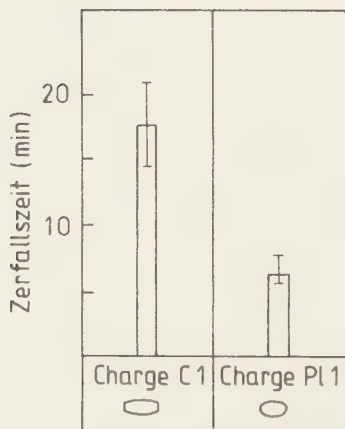


Abb. 62

Einfluß der Tablettenform auf die Zerfallszeit magensaftresistenter Filmtabletten mit CAP-Überzug

Mangelnde Differenzierung des Lösungsverhaltens

Mit der Angabe eines Grenzwertes der Löslichkeit von 60 Minuten in Phosphatpuffer pH 6,8 verzichtet das Arzneibuch auf eine weitergehende Differenzierung von Lösungsanforderungen. Die angegebene Wasserstoffionenkonzentration tritt in der Regel erst in tiefliegenden Darmbereichen auf.

Eine von Arzneibuchvorschriften zu erwartende Anforderung, welche die Arzneimittelsicherheit gewährleistet, ist unter diesen Voraussetzungen für bestimmte Zubereitungen nicht gegeben.

Dies gilt für Enzympräparate, für die eine rasche Löslichkeit im oberen Duodenum Voraussetzung für die Wirksamkeit ist. Nach unseren Erfahrungen erscheint hier eine erhebliche Verkürzung der Lösungszeit sowie eine Herabsetzung des pH-Wertes der künstlichen Darmflüssigkeit als erforderlich.

Dies wäre auch für eine bessere Differenzierung der Zerfallszeiten moderner magensaftresistenter Filmbildner, deren Löse-pH-Werte bei 5,0 (HPMCP 50), 5,8 (CAP) und 6,0 (Eudragit L) liegen (13), wünschenswert.

2. Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Zubereitungen am Beispiel von Phenylbutazon- und Oxyphenbutazon-Fertigarzneimitteln

Bei Fertigarzneimitteln, welche Phenylbutazon und Oxyphenbutazon enthalten, sind nach USP XXI Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit durchzuführen (189). Diese Untersuchungen werden unabhängig davon durchgeführt, ob in der Zubereitung ein magensaftresistenter Film vorliegt. Da zur Beurteilung magensaftresistenter Zubereitungen ein Resistenztest erforderlich ist, wurde der Einfluß einer 2-stündigen Salzsäurebehandlung auf die Wirkstoff-Freisetzung untersucht. Angeregt durch Untersuchungen, welche eine Permeation von Phenylbutazon durch Celluloseacetatphthalat-Filme beschreiben (191,203), sollte auch untersucht werden, ob Phenylbutazon bereits während der 2-stündigen Säureprüfung durch den Film zu permeieren

vermag. Ferner interessierte die Frage, ob Ergebnisse des Zerfallstests mit Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit korreliert werden können. Um vergleichbare Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden deshalb bei der Dissolution-Untersuchung die Medien des Ph. Eur.-Zerfallstests beibehalten. Eine Untersuchung der Dosierungsgenauigkeit der untersuchten Präparate erbrachte bei 5 Zubereitungen Werte zwischen 96,7 und 99,1%, Präparat Nr. 4 wich mit einer Unterdosierung von 86,4% davon ab.

Bei den herangezogenen Fertigarzneimitteln wurde zur weiteren Beurteilung der magensaftresistente Filmbildner identifiziert (Tab. 24).

Präparatnummer	Wirkstoff	ermittelter Filmbildner
1	Phenylbutazon	HPMCP
2	Phenylbutazon	Eudragit
3	Phenylbutazon	Eudragit
4	Phenylbutazon	Schellack
5	Oxyphenbutazon	CAP
6	Oxyphenbutazon	Eudragit

Tab. 24 Ermittelte Filmbildner bei den untersuchten magensaftresistenten Phenylbutazon- und Oxyphenbutazon-Präparaten

Bestimmung des Resistenzverhaltens und der Zerfallszeiten

Wie Tab. 25 zeigt, wiesen Präparat 2, 3, 5 und 6 gute Resistenzeigenschaften und Zerfallszeiten innerhalb der vom Arzneibuch vorgegebenen Grenzen auf. In der Regel waren die Zerfallszeiten kürzer, wenn ein Resistenztest vorher durchgeführt wurde. Ursache dafür sind Zuckerüberzüge, die sich schon während des Resistenztests ablösten. Eine untersuchte Filmtablette (Präparat 2) wies keine Unterschiede in den Zerfallszeiten in Abhängigkeit von einem vorher durchgeführten Resistenztest auf.

Präparat	Resistenz- verhalten	Zerfallszeit (Minuten)	
		ohne RT	mit RT
1	(+)	25'02	27'58
2	+	4'23	4'53
3	+	35'00	16'52
4	-	50'00	36'14
5	+	28'24	10'22
6	+	17'38	14'07

Tab. 25 Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaft-resistenter Phenylbutazon- und Oxyphenbutazon-Präparate (RT = Resistenztest)

Bei Präparat 1, dessen Formlinge nach dem Resistenztest leicht aufgequollen waren, wurde die Zerfallszeit durch die Säurebehandlung geringfügig verlängert. Präparat 4 entsprach nicht den Anforderungen des Arzneibuches, weil mehrere Formlinge nicht resistent waren.

Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit

Während beide Präparate mit Oxyphenbutazon innerhalb einer Stunde 90% des Wirkstoffes freigesetzt hatten (Abb. 63), traten bei den Phenylbutazon-Zubereitungen größere Unterschiede auf. Präparat 2 und 3 (Abb. 64) zeigten jeweils höhere Freisetzungsgeschwindigkeiten. Bei Präparat 1 wurde der Arzneistoff langsamer, bei Präparat 4 unvollständig freigesetzt (Abb. 65). Wie Abb. 63 zeigt, war bei den Oxyphenbutazon-Zubereitungen die Wirkstoffabgabe beschleunigt, wenn vor dem Dissolutionstest ein Resistenztest durchgeführt wurde. Die Wirkstoff-Freigabe begann dabei 20 bis 30 Minuten früher. Bei beiden Präparaten war nach 100 Minuten der Arzneistoff jeweils vollständig freigesetzt.

Auch das Phenylbutazon-Präparat 3 wies eine schnellere Wirkstoffabgabe nach vorheriger Säurebehandlung auf (Abb. 64).

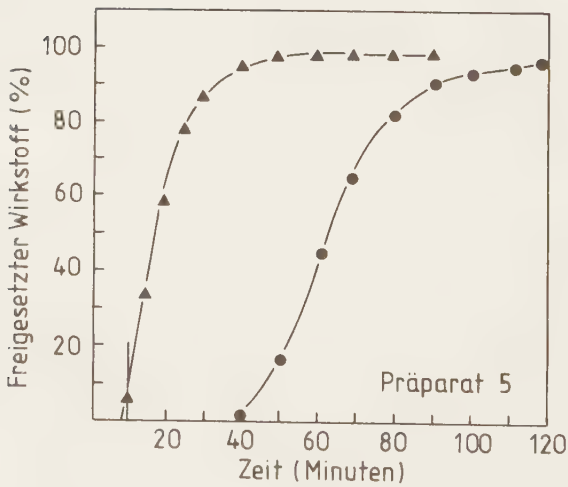
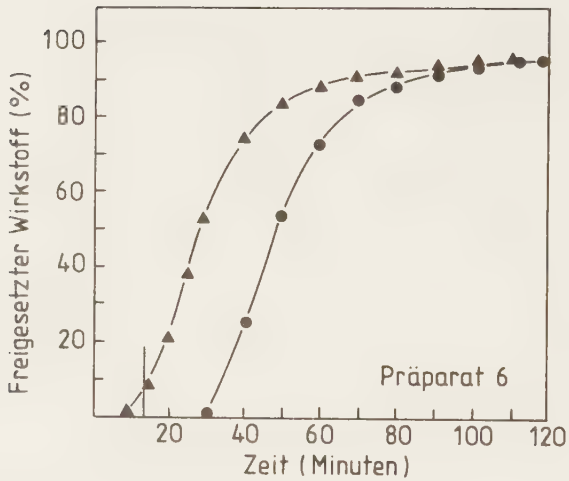


Abb. 63 Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Oxyphenbutazon-Fertigarzneimittel
-▲- nach Durchführung eines Resistenztests
-●- ohne vorherigen Resistenztest

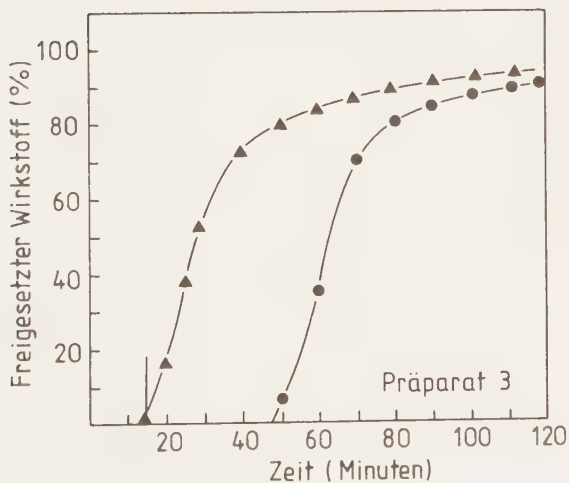
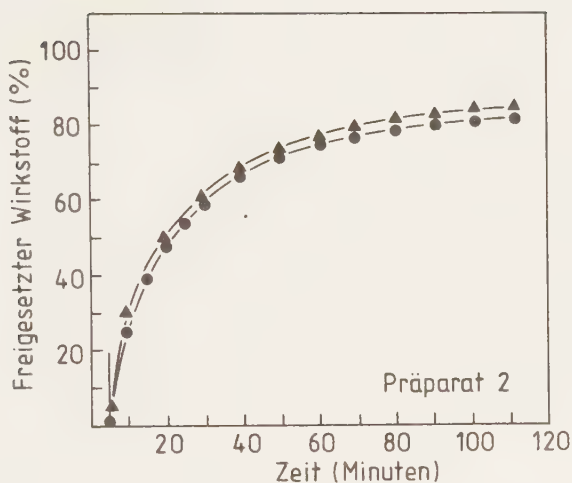


Abb. 64 Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Phenylbutazon-Fertigarzneimittel

- ▲- nach Durchführung eines Resistenztests
- ohne vorherigen Resistenztest

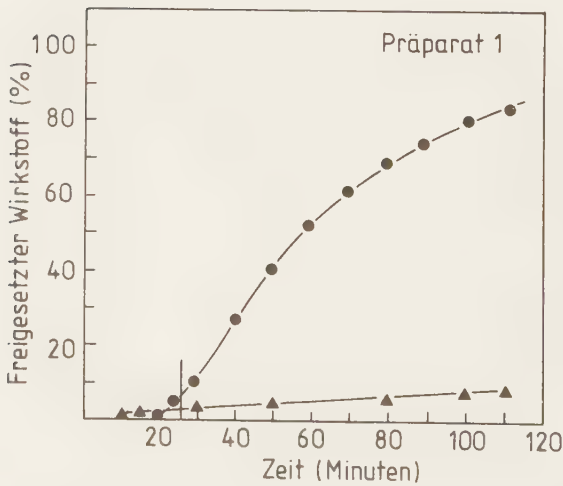
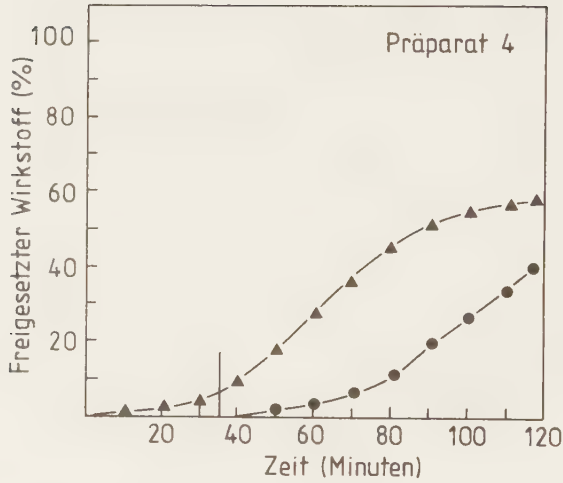


Abb. 65 Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Phenylbutazon-Fertigarzneimittel

- ▲- nach Durchführung eines Resistenztests
- ohne vorherigen Resistenztest

Bei dem Filmtablettenpräparat 2 war wie schon bei den Zerfallstests kein Einfluß des Resistenztests auf das Freigabeverhalten festzustellen.

Aus Abb. 65 geht hervor, daß Präparat 4 eine sehr schlechte Lösungsgeschwindigkeit aufwies. Diese sank weiter ab, wenn kein vorangehender Resistenztest durchgeführt wurde. Ganz anders verhielt sich das Drageepräparat 1 mit HPMCP-Überzug. Während ohne vorherigem Resistenztest eine ausreichende Lösungsgeschwindigkeit gegeben war, bewirkte der Einfluß eines Resistenztests, daß innerhalb 2 Stunden nur etwa 10% des Arzneistoffes gelöst wurden. Die nicht zerfallenen Tabletten lagen nach dem Ablösen des Überzugs verklumpt am Boden des Lösungsgefäßes. Da im Resistenztest ein Aufquellen der Formlinge erkennbar war, wird dieses Verhalten auf das Eindringen von Salzsäure zurückgeführt.

Die in Abb. 63 - 65 wiedergegebenen Lösungs-Profile der untersuchten magensaftresistenten Fertigarzneimittel stehen in deutlicher Übereinstimmung mit den in Tab. 25 niedergelegten Zerfallszeiten (jeweils als Strich auf der Zeitachse der Abbildungen markiert).

Die Untersuchung des Resistenzmediums auf eine mögliche Freisetzung der Wirkstoffe während des Resistenztests ergab, daß bei Präparat 2, 3, 5 und 6 sowie bei den intakten Formlingen von Präparat 4 keine nachweisbaren Mengen Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon gefunden wurden.

Bei nicht säureresistenten Formlingen von Präparat 4 waren schon 16 - 24% Phenylbutazon während des Resistenztests gelöst.

Bei Präparat 1, welches keine Zerfallsanzeichen im Resistenztest aufwies, wurden geringe Mengen von 0,2% Phenylbutazon in der 0,1 N Salzsäure gefunden, welche vermutlich durch Diffusion freigesetzt worden waren.

3. Diskussion der Ergebnisse

Die in Tab. 22 erhaltenen Befunde zeigen, daß die im Arzneibuch für den Zerfallstest festgelegten Bedingungen reproduzierbare Ergebnisse ermöglichen.

Davon abweichende Untersuchungstemperaturen führen zu abweichenden Zerfallszeiten. Auch Geräteeinstellungen wie Hubhöhe des Zerfallskorbes sind vor Durchführung des Tests auf Arzneibuchkonformität zu überprüfen.

Einflüsse des pH-Wertes des Zerfallsmediums wirken sich bei magensaftresistenten Filmtabletten mit verschiedenen Filmbildnern infolge ihres verschiedenen Löseverhaltens unterschiedlich aus.

Die für Celluloseacetatphthalat dargelegten Ergebnisse machen deutlich, daß Abweichungen von pH 6,8 nach unten und vor allem nach oben nur geringe Zerfallszeitänderungen bewirken. Erst bei pH-Werten unterhalb pH 6,5 steigen die Zerfallszeiten an.

In unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß signifikante Zerfallszeitunterschiede resultieren, wenn abweichend von der Arzneibuchvorschrift keine "disks" aufgelegt werden. Während einerseits auch das Auflegen der "disks" bei Resistenzuntersuchungen gefordert wurde (130), wünschen andere Autoren, ganz auf "disks" zu verzichten (201). Auch nach unseren Untersuchungen gibt es Gründe für und gegen eine Verwendung dieser Scheiben.

Als sinnvoll erscheint es, "disks" sowohl für den Resistenztest als auch für den Zerfallstest vorzuschreiben, zugleich aber auch bei Anwendungsproblemen wie Verkleben mit Formlingen einen Verzicht darauf zu ermöglichen.

Auch für den derzeit im Arzneibuch festgelegten pH-Wert 6,8 des künstlichen Darmsaftes erscheinen für bestimmte Zubereitungen wie Enzympräparate Abwandlungsmöglichkeiten für wünschenswert.

Wie die Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon gezeigt haben, besteht eine erhebliche Abhängigkeit davon, ob vor dieser Bestimmung ein

Resistenztest in 0,1 N Salzsäure durchgeführt wurde. Da eine magensaftresistente Darreichungsform auch in vivo eine Säurebelastung während der Magenpassage erfährt, erscheint es als notwendig bei Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit in vitro auch hier einen Resistenztest vorzuschalten.

Besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß durch einen Resistenztest die Lösungsgeschwindigkeit auch deutlich verringert werden kann, falls es zu einem Eindringen von Salzsäure durch den Film in den Drageekern und dort zu Verklumpungen kommt.

C. Experimenteller Teil

I. Bestimmung der Säureresistenz und Zerfallszeit

1. Geräte und Materialien

Zerfallstester Erweka Z T 24 Timer, Fa. Erweka, Heusenstamm
ausgerüstet mit Leuchtstoffröhren und Spiegeln zur besseren
Auswertbarkeit (Zusatzinstrumentierung nach Thoma und
Heckenmüller (190)).

Wasserbad Nr. 3047, Fa. Köttermann, Hänigsen

Künstlicher Magensaft: 0,1 N Salzsäure, Fa. Merck, Darmstadt

Künstlicher Darmsaft : Phosphatpuffer pH 6,8 Ph. Eur.
hergestellt nach folgender Rezeptur:

di-Natriumhydrogenphosphat-12-hydrat 276,88 g, Fa. Merck,
Darmstadt

Citronensäure-1-hydrat 23,85 g, Fa. Merck,
Darmstadt

Wasser	ad 5000	ml
--------	---------	----

2. Durchführung der Bestimmungen

Entsprechend den Angaben der Ph. Eur. werden 850 ml 0,1 N Salzsäure in einem 1000 ml-Becherglas auf 36-38°C temperiert. Die 4 Bechergläser werden in das Wasserbad des Zerfallstesters eingebracht. Die Zeitschaltuhr des Zerfallstesters wird auf 2 Stunden eingestellt. Nach Einbringen von je 6 Formlingen in die Prüfkörbe werden diese in das Resistenzmedium eingeführt und die 4 Hubvorrichtungen eingeschaltet.

Nach dem automatischen Abschalten des Gerätes nach 2 Stunden werden die Prüfkörbe aus dem Medium genommen und die 6 Formlinge beurteilt. Die Formlinge sind säureresistent, wenn sie nach der Säurebehandlung keine Zeichen des Zerfalls oder Risse zeigen, die zu einer Freigabe von Inhaltsstoffen führen.

Die Flüssigkeit im Becherglas wird durch 850 ml Phosphatpuffer pH 6,8 ersetzt, der vorher auf 36-38°C temperiert wurde.

Nach Auflegen der Plastikscheiben ("disks") wird der Tester wieder in Betrieb genommen. Laut Ph.Eur. müssen die Prüfmuster innerhalb 60 Minuten zerfallen sein, d.h. es dürfen keine Rückstände außer Bruchstücken des Überzuges auf der Siebplatte des Prüfkorbcs verbleiben.

Die Arzneibuchvorschrift wurde wie folgt modifiziert:

- Es wurden genaue Zerfallszeiten bestimmt und nicht nur geprüft, ob die Formlinge innerhalb 60 Minuten zerfallen.
- Es wurde die Zerfallszeit jedes einzelnen Formlings ermittelt und aus den Ergebnissen der 6 Prüflinge der Durchschnittswert errechnet.
- Auch beim Resistenztest wurde jeder Formling einzeln beurteilt.
- Der Prüfzeitraum wurde auf 70 Minuten verlängert. Waren die Formlinge innerhalb dieser Zeit nicht zerfallen, so wurde die jeweilige Kurve über den letzten Meßpunkt hinaus noch weitergeführt.

Genauigkeit des Zerfallstests

Mit 12 magensaftresistenten Filmdtabletten der selbst hergestellten Charge El 1 wurden Zerfallstests durchgeführt.

Einzelzerfallszeiten	8'55	8'30	9'15	9'20
	9'10	9'32	9'50	9'58
	9'46	10'08	10'20	10'00
Durchschnitt- zerfallszeit	9'33			
Standardabweichung	0,53			
relative Standardabweichung	5,58%			

Legt man das aufgeführte Ergebnis bei der Bestimmung der Zerfallszeit an 6 Formlingen zugrunde, so kann aufgrund des t-Tests nach Student (159) geschlossen werden, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% Zerfallszeiten, die um $\pm 13,2\%$ vom angegebenen Mittelwert abweichen, signifikant verschieden sind.

Die Standardabweichungen der selbst hergestellten Filmtabletten lagen alle im angegebenen Bereich. Bei Lagerung kam es zu geringfügig stärkeren Streuungen.

Da bei einigen Fertigarzneimitteln sehr hohe relative Standardabweichungen gefunden wurden, wurde dort lediglich das Auftreten von Resistenzverlusten oder von Zerfallszeiten von über 60 Minuten als signifikante Veränderung gewertet.

II. Untersuchungen zur Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel

1. Geräte und Materialien

Zerfallstester Erweka ZT 24 Timer, Fa. Erweka, Heusenstamm
Umlufttrockenschränke UL 30 und UL 40, Fa. Memmert, Schwabach
Kühlbrutschrank Nr. 2771, Fa. Köttermann, Hänigsen
Stickstoff 99,99%, Fa. Linde, München
Natronlauge, Fa. Merck, Darmstadt
Aluminiumverbundfolie (Alfopac®), Fa. Brangs und Heinrich, Eschborn

181 magensaftresistente Fertigarzneimittel⁺)

Von 250 aus der Roten Liste 1981 ausgewählten Fertigarzneimitteln wurden die als magensaftresistent deklarierten, sowie Präparate, welche in einem Screeningtest als magensaftresistent erfaßt wurden, in die Untersuchungen einbezogen. Zur Feststellung der Magensaftresistenz wurden Zerfallstests in Wasser, 0,1 N Salzsäure und Phosphatpuffer pH 6,8 entsprechend den Angaben der Ph. Eur. durchgeführt. Bei den magensaftresistenten Zubereitungen handelte es sich um Dragees, Filmtabletten und Kapseln, die in der Regel den Herstellungsjahren 1979, 1980 oder 1981 entstammten. Das Herstellungsjahr wurde mit einem Chargenschlüssel ermittelt (148).

2. Lagerungsbedingungen der Fertigarzneimittel

Alle 181 Testpräparate wurden in Originalpackung bei 30°C eingelagert und nach 180, 360, 720 und 1080 Tagen auf Resistenz und Zerfall untersucht.

20 repräsentativ ausgewählte Präparate (Präparat Nr. 1-20) wurden zusätzlich unter folgenden Bedingungen gelagert:

a) Lagerung bei 25°C in Originalpackung.

b) Lagerung bei 30°C, 70% relativer Luftfeuchte, unverpackt.

Zur Aufrechterhaltung der Luftfeuchte wurden Exsikkatoren

⁺) Den Herstellern der Fertigarzneimittel danke ich für die freundliche Überlassung von Mustern.

mit verdünnter, wäßriger Natronlauge befüllt und auf 70% relative Feuchte eingestellt.

- c) Lagerung bei 30°C unverpackt in offenen Salbenkruken.
- d) Lagerung bei 30°C eingesiegelt in wasserdampfundurchlässige Aluminiumverbundfolie (Alfopac®). Es wurden jeweils 6 Formlinge zusammen in eine Folie eingesiegelt.
- e) Lagerung bei 30°C unter Stickstoffatmosphäre.
Die Formlinge wurden in 50 ml-Injektionsflaschen eingebracht, 5 Minuten mit Stickstoff begast und dann rasch mit Gummistopfen und Schraubdeckel dicht verschlossen.

Nach 180, 360 und 720 Tagen wurden jeweils erneut Zerfallstests durchgeführt. Zur Bestimmung der Langzeitstabilität wurden 21 Präparate, die bei 20°C und bei 40°C eingelagert waren, untersucht. Es handelte sich um Fertigarzneimittel der Herstellungsjahre 1976-1978. Die Eingangswerte entstammen Untersuchungen aus dem Jahre 1979 (130). Die Präparate wurden nach Lagerzeiten von 3, 4 und 5 Jahren untersucht.

3. Infrarotspektroskopische Identifizierung magensaft-resistenter Filmbildner⁺⁾

Geräte und Materialien

Infrarot-Spektrophotometer AccuLab 6, Fa. Beckman, München
Achatmörser und Pistill sowie Hydraulische Presse zur Herstellung von Kaliumbromidpreßlingen, Fa. RIIC, London
Laborzentrifuge Christ UJ 1, Fa. Wagner und Munz, München
Celluloseacetatphthalat, Fa. Eastman Kodak & Co, Rochester
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Fa. Shinetsu Chem. Comp., Tokyo
Poly(meth)acrylsäuremethylester (Eudragit® L und S), Fa. Röhm Pharma GmbH, Darmstadt
Schellack 56 Sonne, Fa. Kalkhoff, Mainz

⁺⁾ Den Herstellern der magensaftresistenten Filmbildnern danke ich für die Überlassung von Untersuchungsmustern.

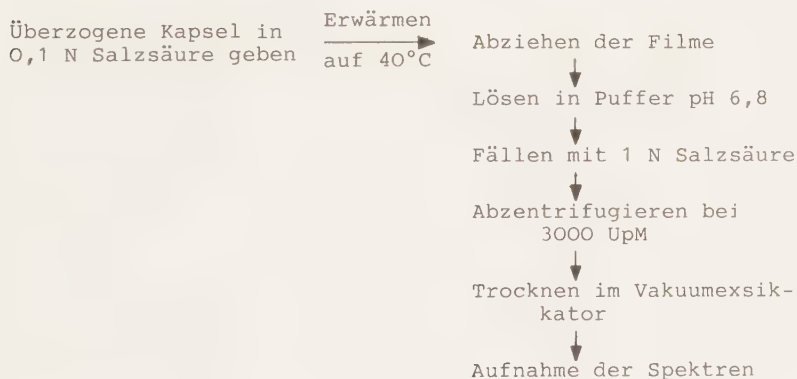
Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymer (Coating CE), Fa. BASF, Ludwigshafen

Kaliumbromid zur Aufnahme von IR-Spektren, Fa. Merck, Darmstadt

Von den Filmbildnern wurden Spektren aufgenommen und mit den Isolationsprodukten aus den Fertigarzneimitteln verglichen.

Isolation der Filmbildner

Die Isolation erfolgte nach dem von Thoma und Heckenmüller (130) beschriebenen Verfahren durch Ablösen des Filmbildners mit Phosphatpuffer pH 6,8 und Ausfällen mit 1 N Salzsäure. Zur Isolation des Filmbildners bei Kapseln wurde der Vorgang abgewandelt. Danach wird die Kapsel in 0,1 N Salzsäure kurz auf 40°C erwärmt, wobei die Kapselhülle erweicht und der Film sofort abgezogen werden kann:



Aufnahme der IR-Spektren

Die getrocknete Probe wird mit der etwa 15-fachen Menge Kaliumbromid verrieben. Aus dieser Verreibung wird der Preßling hergestellt und infrarotspektroskopisch zwischen 4000 cm⁻¹ und 625 cm⁻¹ untersucht. Die Identifizierung wurde bei 70 der 181 Fertigarzneimitteln vorgenommen (Tab. 26).

Überzug	Anzahl	%
Celluloseacetatphthalat	32	45,7
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	19	27,1
Polymethacrylsäureester	10	14,3
Schellack	4	5,7
Crotonsäure-Vinylelessigsäure-Copolymer	2	2,9
Keine Identifizierung möglich	4	4,3

Tab. 26 Nachgewiesene Filmbildner bei 70 untersuchten
Fertigarzneimitteln

III. Herstellung und Prüfung magensaftresistenter Film-tabletten

1. Geräte und Materialien

Rundläuferpresse Kilian RL 485, Fa. Kilian, Köln
mit Füllschuh und 6 Preßwerkzeugen leicht gewölbt, Durchmesser 11 mm

Exzenterpresse EK O, Fa. Korsch, Berlin
mit Preßwerkzeug stark gewölbt, Durchmesser 10 mm

Turbulamischer T 2 C, Fa. Bachofen, Basel

Erweka Feuchtgranulierer FGS mit Sieb 800, Fa. Erweka, Heusenstamm

Erweka Laborkneter LKS, Fa. Erweka, Heusenstamm

Trockenschrank UL 40, Fa. Memmert, Schwabach

Thies Haarhygrometer, Fa. Wagner und Munz, München

Tablettenhärtemeßgerät Schleuniger 2E/205, Fa. Schleuniger, Schweiz

Tablettenhärtemeßgerät Stokes Monsanto

Laborwirbelsprüngerät STREA 1, Fa. Aeromatic, MuttENZ
mit Überzugskammer aus Metall und Schlauchquetschpumpe

Magnetrührer Cenco Nr. 34532, Fa. Cenco, Niederlande

Ultra Turrax Rührstab Typ 18/2N, Fa. Jahnke und Kunkel, Staufen

Kartoffelstärke Ph. Eur., Fa. Bender und Hobein, München

Lactose DAB 8, Fa. Bender und Hobein, München

Talkum Ph. Eur. III, Fa. Merck, Darmstadt

Aerosil, Fa. Degussa, Frankfurt

Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25), Fa. BASF, Ludwigshafen

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 50 und 55,
Fa. Shinetsu Chemical Comp., Tokyo

Celluloseacetatphthalat, Fa. Eastman Kodak & Co., Rochester

Eudragit® L, S und I, 30 D, Fa. Röhm Pharma, Darmstadt

Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat®606), Fa. Synta-pharm, Mülheim

Glycerintriacetat, Fa. Merck, Darmstadt
Dibutylphthalat, Fa. Merck, Darmstadt
Diethylphthalat, Fa. Merck, Darmstadt
Rizinusöl, Fa. Merck, Darmstadt
Magnesiumstearat, Fa. Merck, Darmstadt
Mikrokristalline Cellulose (Elcema[®] PO40), Fa. Degussa,
Frankfurt
Aceton, Isopropanol, Ethylacetat, Fa. Merck, Darmstadt
Pankreatin N.F. Charge 229274, Fa. Fluka, Buchs (Schweiz)
Digitoxin Ph. Eur. Charge 331365, Fa. Synochem, Hamburg
Eisen(II)sulfat p.a., Fa. Merck, Darmstadt

2. Herstellung der Placebotabletten

Rezeptur:

Kartoffelstärke	700 g
Lactose	300 g
Kollidon [®] -Lösung 10%	215 g
Magnesiumstearat	10 g
Aerosil	5 g
	1230 g

Stärke und Lactose werden 30 Minuten im Turbulamischer bei 52 UpM gemischt. Im Erweka Laborkneter wird die Mischung mit der Kollidon[®]-Lösung durchfeuchtet. Diese Masse wird im Erweka Feuchtgranulierer unter Verwendung von Sieb 800 granuliert und anschließend bei 40°C getrocknet und auf eine relative Feuchte von 35-40% eingestellt. Das Granulat wird nach Absieben des Feinanteils mit der Außenphase versetzt und erneut gemischt. Mit Hilfe der Kilian Rundläufertablettenpresse werden Kerne von 400 mg und einer Bruchfestigkeit von etwa 6 kg gepreßt.

Die Eigenschaften der Kerne sind Tab. 27 zu entnehmen.

3. Herstellung wirkstoffhaltiger Tabletten

Die Tabletten wiesen die gleiche Zusammensetzung wie die Grundrezeptur auf. Die Arzneistoffkonzentration pro Tablette betrug bei Eisensulfat 100 mg, bei Pankreatin ebenfalls 100 mg und bei Digitoxin 1 mg.

Bei der Herstellung der Digitoxintabletten wurden zunächst Vormischungen im Verhältnis Digitoxin : Grundmasse 1 : 10 und 1 : 100 hergestellt und diesen dann die restliche Grundmasse zugemischt. Zur Vermeidung chemischer Umsetzungen wurde bei der Herstellung der Eisensulfat- und Pankreatintabletten mit äthanolischer Kollidonlösung granuliert und nur 30 Minuten bei 30°C getrocknet, anschließend bei Raumtemperatur weitergetrocknet.

Die Tabletten wurden auf einer Exzenterpresse Korsch EK 0 hergestellt. Sie wogen etwa 300 mg und wiesen einen Durchmesser von 10 mm auf. Die Bruchfestigkeit betrug 5 kg.

4. Herstellung der Filmtabletten

Die Rezepturen der einzelnen Filmüberzüge sind Tab. 5-7 zu entnehmen.

Herstellung der Lacklösungen oder Dispersionen

Zur Herstellung der Lacklösungen werden die Lösungsmittel gemischt und die Lacksubstanzen mit Hilfe eines Magnetrührers dispergiert und gelöst. Nach dem Auflösen der Lacksubstanz werden die Weichmacher eingerührt. Die Auflösezeit beträgt je nach Lacksubstanz zwischen 10 und 40 Minuten. Der Zusatz von Talkum und Magnesiumstearat bei Eudragitlösungen sowie der Buntpigmente erfolgt als letztes. Die Pigmente werden, falls erforderlich, verrieben und durch Sieb 710 gesiebt. Nach Dispergierung in 20 ml Isopropanol wird die Suspension 10 Minuten mit dem Ultra Turrax behandelt und dann in die Lacklösung eingerührt. Diese Pigmentsuspension wird kontinuierlich auch während des Auftragens gerührt.

Die Herstellung der wäßrigen Lacklösung erfolgt, indem die Lacksubstanz in Wasser dispergiert und dann mit Ammoniak neutralisiert wird. Nach dem Auflösen der Lacksubstanz wird Triacetin als Weichmacher zugesetzt.

Die wäßrige Dispersion Eudragit®L 30 D wird mit Wasser entsprechend der Vorschrift des Herstellers verdünnt und mit 2% Triacetin sowie 0,2% Silikonöl als Antischaummittel versetzt (75).

Überziehen der Kerne

Die Oberfläche der Kerne wird nach folgender Formel berechnet:

$$O = \pi(d h + 1/2 d^2) \text{ mm}^2$$

O = Kernoberfläche

d = Tablettendurchmesser

h = Tablettenhöhe

Die Eigenschaften der Placebotabletten bzw. der wirkstoffhaltigen Kerne sind Tab. 27 zu entnehmen.

	Placebo-tabletten	Pankreatin-tabletten	Digitoxin-tabletten	Eisensulfat-tabletten
Tabletten-durchmesser d (mm)	11	10	10	10
Tabletten-höhe h (mm)	3,8	4,0	3,9	3,8
Tabletten-härte (kg)	6	5	5	5
Tablettengewicht durchschnittlich (mg)	427	327	320	328
Oberfläche (cm ²)	3,22	2,9	2,85	2,8

Tab. 27 Eigenschaften der Tablettenkerne

Die Lackmenge, die aufgetragen wurde, betrug 5-6 mg/cm² Tablettenoberfläche.

Jeweils 400 g Tabletten wurden abgewogen, entstaubt und in die Wirbelkammer des Wirbelsprüngerätes eingebracht. Die berechnete und abgewogene Lackmenge wurde kontinuierlich aufgetragen. Tab. 28 gibt die Geräteparameter an, die sich bei den einzelnen Lacksubstanzen in der Auftragsgeschwindigkeit unterscheiden, da die Substanzen unterschiedliche Klebetendenzen zeigten.

Geräteparameter	organische Systeme	wäßrige Systeme
Vorwärmen der Kerne	auf 30°C	auf 70°C
Trockentemperatur Soll	30°C	75°C
Trockentemperatur ermittelt	34-38°C	74-78°C
Ablufttemperatur	28°C	70°C
Druckluft	0,8 bar	0,8 bar
Trockenluftzufuhr	12000-16000 m ³ /h	16000-20000 m ³ /h
Auftragsgeschwindigkeit	CAP: 21 ml/min HPMCP: 18 ml/min	8 ml/min
Nachtrocknung	2 Min. bei 35°C 2 Std. bei 40°C	2 Min. bei 70°C 2 Std. bei 40°C

Tab. 28 Geräteparameter bei der Herstellung magensaft-resistenter Filmtabletten

Eine kontinuierliche Herstellung ohne Zwischentrocknungsphasen war bei den konzentrierteren Lacklösungen (Charge C 5, H 4, E1 2) nicht möglich. Nach 2 Minuten Auftragen wurde jeweils 1 Minute getrocknet. Bei Charge F 5 wurde vor dem Auftrag von Celluloseacetatphthalat eine Isolierschicht aufgetragen. Dazu wurde Pharmacoat® 606 in Aceton und Isopropanol 1 : 1 gelöst und wie beschrieben aufgebracht. Die theoretische Auftragsmenge betrug dabei 3 mg HPMC pro cm² Tablettenoberfläche.

5. Bestimmung der Schichtdicke der Filmtabletten

Geräte

Leitz Durchlichtmikroskop Nr. 672281, Fa. Leitz, Wetzlar
Vergrößerung: 18-fach

Die Bestimmung der Schichtdicke erfolgte an jeweils 3 Filmtabletten jeder Charge, nachdem die Filmtablette sorgfältig mit einem Skalpell halbiert worden war.

Es wurde jeweils die größte Schichtdicke (an der Drageewölbung) und die niedrigste Schichtdicke (am Steg) bestimmt.

6. Durchführung der Resistenz- und Zerfallsuntersuchungen

Die Resistenz- und Zerfallsuntersuchungen wurden nach Ph. Eur. entsprechend den Angaben unter I.2 durchgeführt.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe wurde eine weitere Abwandlung der Arzneibuchvorschrift vorgenommen:

Als nicht zerfallen galten zurückgebliebene Filmhüllen, auch wenn der Inhalt vollständig gelöst war, da hier v.a. das Auflöseverhalten der Filme untersucht werden sollte.

Dauerresistenzuntersuchung

Die selbst hergestellten Filmtabletten wurden 4 Stunden im Zerfallstester in 0,1 N Salzsäure bewegt. Sie wurden stündlich organoleptisch beurteilt. Bei der Beurteilung wurden 3 Möglichkeiten unterschieden:

- Tablette war defekt, gelöst oder hatte Risse im Überzug
- Tablette war unverändert
- Tablette war nicht am Film beschädigt, aber stark aufgequollen.

IV. Nachweis von Zersetzungsvorgängen bei magensaft-resistenten Filmen

1. Geräte und Materialien

Magnetrührer Nr. 34532, Fa. Cenco, Niederlande

Filmziehrahmen Nr. 411/150, 18 cm breit, Fa. Erichsen,
Hemer-Sundwig

Polytetrafluorethylen-Folien, 5 mm dick, Fa. Gummi-Menzel,
München

Infrarot-Spektrophotometer AccuLab, Fa. Beckman, München

GCMS-Anlage Nr. 5985, Fa. Hewlett-Packard, Niederlassung
Frankfurt

Trockenschrank UL 40 und UL 30, Fa. Memmert, Schwabach

Filmbildner und Lösungsmittel s. III.1

2. Herstellung isolierter magensaftresistenter Filme

Es wurden 8%ige Lösungen der Lacksubstanzen in Aceton : Iso-
propanol 1 : 1 hergestellt. Schellack wurde in reinem Iso-
propanol gelöst. Die Lösungen wurden jeweils frisch vor dem
Ausgießen hergestellt.

Folgende Filmrezepturen wurden angefertigt:

Celluloseacetatphthalat-Film ohne Weichmacher

CAP-Film mit 18% Diethylphthalat

CAP-Film mit 30% Diethylphthalat

CAP-Film mit 30% Rizinusöl

CAP-Film mit 30% Triacetin

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Film ohne Weichmacher

HPMCP-Film mit 18% Diethylphthalat

HPMCP-Film mit 30% Diethylphthalat

Eudragit-L-Film ohne Weichmacher

Eudragit-L-Film mit 18% Diethylphthalat

Eudragit-L-Film mit 30% Diethylphthalat

Eudragit-L-30-D-Film mit 18% Triacetin

Schellack-Film

Durchführung der Herstellung

Die Lacklösung wird in den Filmziehrahmen gegeben und auf einer mit Teflon beschichteten Glasplatte 20 x 20 cm zu einem gleichmäßigen Film ausgezogen. Die Filme werden nach dem Verdunsten des Lösungsmittels vorsichtig abgezogen, in Streifen von 5 x 2 cm geschnitten und eingelagert.

Die wäßrigen oder isopropanolischen Lösungen werden direkt auf Glasplatten ausgezogen, da diese Filme sich besser von Glas als von Teflon ablösen.

Die Spalthöhe des Filmziehgerätes, durch welche die Naßfilmdicke festgelegt wird, betrug in der Regel 160 µm, bei Eudragit-L-30-D-Filmen und Schellackfilmen 240 µm. Die resultierende Trockenfilmdicke, bestimmt mit einem Mikroskop, lag bei 70 bzw. 110 µm.

3. Lagerungsbedingungen der Filme

Die magensaftresistenten Filme wurden, nachdem sie zu Streifen geschnitten waren, in Braungläser eingebracht, wobei die einzelnen Filme durch Glasplättchen voneinander getrennt waren, um ein Verkleben zu verhindern. Die Filme wurden unter folgenden Bedingungen gelagert:

- a) Bei 20°C im Klimaraum
- b) Bei 40°C im Trockenschrank
- c) Bei 60°C 80% relativer Luftfeuchte.

Die Luftfeuchte wurde in einem Exsikkator mittels Natronlauge eingestellt.

Die IR-Untersuchung fand nach 6 und 12 Monaten statt, die Pyrolyseuntersuchung nach 12 Monaten bzw. bei 3 Chargen nach 3 Monaten.

4. Infrarotspektroskopische Untersuchung der Filme

Zur Untersuchung wurden die hergestellten bzw. gelagerten Filme mit Hilfe einer Halterung direkt in den Lichtstrahl des IR-Gerätes eingebracht. Die Filmdicken waren vorher so gewählt, daß bezüglich Flimdurchlässigkeit und Peakintensität günstige Ergebnisse erhalten wurden.

5. Gesteuerte Pyrolyseuntersuchungen

Bei der Untersuchung von Alterungsvorgängen magensaftresistenter Filme wurden Pyrolyseuntersuchungen durchgeführt, wie sie bei der Strukturaufklärung von Makromolekülen eingesetzt werden. In Vorversuchen wurden die Pyrolysebedingungen festgelegt, wobei Direktzersetzungen im Gaschromatographen und im Massenspektrometer versucht wurden. Die besten Ergebnisse brachte eine direkte Pyrolyse in der Ionenquelle des Massenspektrometers.

Die Filme wurden unter Anwendung eines linearen Temperaturprogramms mittels eines Heizofens zersetzt. Dadurch war es möglich, kleine Moleküle und Molekülbruchstücke von stabilen Strukturen zu unterscheiden und abzutrennen.

Durchführung der Untersuchungen

3-4 mm² des Films, eingebracht in ein Schmelzpunktsröhrchen, wurden in einen Probetiegel gegeben. Dieser wurde mit Hilfe einer Schubstange direkt in das Massenspektrometer eingebracht. Nach Anlegen von Vakuum wurde der Tiegel im Ofen durch das folgende Temperaturprogramm aufgeheizt:

Starttemperatur: 50°C

Aufheizrate : 20°C/min

Endtemperatur : 350°C; wurde 5 Minuten konstant gehalten.

Es wurde mit einer Hewlett-Packard GCMS-Anlage Nr. 5985 mit komplettem Datenverarbeitungssystem gearbeitet.

Zunächst wurde im Massenspektrometer der Gesamtionenstrom aufgenommen und auf Datenträger abgespeichert. Anschließend konnten Massenspektren einzelner Zersetzungsprodukte abgerufen sowie Einzelmassen von 10 - 320 m/e abgescannt werden.

V. Untersuchungen zur Säurepermeabilität magensaftresistenter Überzüge

1. Geräte und Materialien

Sartorius Analysenwaage 2432, Fa. Sartorius, Göttingen
Zerfallstester ZT 24 Timer, Fa. Erweka, Heusenstamm
Filmziehrahmen 411/150, Fa. Erichsen, Hemer-Sundwig
Metrohm Potentiograph E 536 mit Dosimat E 535, Fa. Metrohm, Herisau (Schweiz)
Exzenterpresse Korsch EK O, Fa. Korsch, Berlin
Laborantelsprühschale STREPA 1, Fa. Aeromatic, Mülten (Schweiz)
Thermostat Lauda NB-S 8, Fa. Lauda Meßgeräte, Lauda
Glucose-1-hydrat Nr. 8342, Fa. Merck, Darmstadt
Polyglykol 6000, Fa. Hoechst, Frankfurt
Magnesiumstearat, Fa. Merck, Darmstadt
magensaftresistente Lacksubstanzen s. III.1
Pankreatin NF, Fa. Fluka, Buchs (Schweiz)
Direkt-Tablettierhilfe Merck, Fa. Merck, Darmstadt
mikrokristalline Cellulose (Avicel[®]), Fa. Lehmann und Voss, Hamburg
kolloidale Kieselsäure (Aerosil[®]), Fa. Degussa, Frankfurt
Gelatine DAB 8, Fa. Riedel de Haen, Hamburg
Maleinsäureanhydrid, Fa. Fluka, Buchs (Schweiz)
Tris-hydroxymethylaminomethan, Fa. Fluka, Buchs (Schweiz)
Natriumchlorid p.a., Fa. Merck, Darmstadt
Olivenöl DAB 8, Fa. Bender und Hobein, München
Gummi arabicum, Fa. Merck, Darmstadt
0,1 N Natronlauge, Fa. Merck, Darmstadt
0,1 N Salzsäure, Fa. Merck, Darmstadt
Natriumtaurocholat, Fa. Fluka, Buchs (Schweiz)

2. Bestimmung der Gewichtszunahme magensaftresistenter Filmtabletten während des Resistenztests

Je 6 magensaftresistente Filmtabletten wurden gewogen und anschließend im Zerfallstester 2 Stunden in 0,1 N Salzsäure bei einer Temperatur von 37°C bewegt. Nach 2 Stunden wurden die Formlinge abgetrocknet und erneut gewogen. Die Gewichtszunahme wurde in Prozent des Ausgangsgewichtes berechnet. Berücksichtigung fanden nur intakte oder aufgequollene Formlinge, d.h. solche Filmtabletten, die die Salzsäurebehandlung ohne Risse im Überzug oder Auflösungserscheinungen überstanden.

3. Herstellung isolierter magensaftresistenter Filme

Es wurden 8%ige Lösungen der Filmbildner in Aceton : Isopropanol 1 : 1 hergestellt und gegebenenfalls Weichmacher oder Pigmente zugesetzt. Die Filme wurden, wie unter IV.2 beschrieben, ausgegossen.

Folgende Filmrezepturen wurden angefertigt:

Celluloseacetatphthalat-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke
40 µm

CAP-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 70 µm

CAP-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 140 µm

CAP-Film mit 30% Diethylphthalat, Dicke 70 µm

CAP-Film mit 15% Diethylphthalat und 10% Buntpigment, Dicke
70 µm

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Film mit 15% Diethylphthalat, Trockenfilmdicke 40 µm

HPMCP 55-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 70 µm

HPMCP-55-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 140 µm

Eudragit-L-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 40 µm

Eudragit-L-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 70 µm

Eudragit-L-Film mit 15% Diethylphthalat, Dicke 140 µm

Die Naßfilmdicke wurde über die Spaltbreite des Filmziehgerätes so vorgegeben, daß die angegebenen Trockenfilmdicken erzielt wurden. Die Kontrolle der Trockenfilmdicke erfolgte mikroskopisch.

4. Bestimmung der Säurepermeation an isolierten Filmen

Die Bestimmung wurde mit Hilfe einer Gleichgewichtsdialyseapparatur (157) durchgeführt. Als Dialysezellen dienten zweiteilige, zylinderförmige Glaszellen mit Planschliff. Die beiden Hälften wurden mit Spiralfedern zusammengehalten. Der Rauminhalt jeder Zellenhälfte betrug 18 ml. Zwischen die beiden Halbzellen wurden die magensaftresistenten Filme eingespannt, wobei zur besseren Abdichtung die plangeschliffenen Kontaktstellen der Zellen mit Teflonband überzogen wurden. Nach Beschicken der Kammern mit je 15 ml Lösung wurde auf einer rotierenden Trommel mit 12 UpM 1, 2 und 4 Stunden dialysiert. Jeder Versuch wurde insgesamt 6 mal durchgeführt. Zur Bestimmung der Säurepermeabilität wurde eine Zellen­seite mit 0,1 N Salzsäure, die andere Seite mit 15 ml Wasser, das vorher durch 30-minütiges, intensives Rühren mit CO_2 gesättigt und auf einen pH-Wert von 5 - 5,5 eingestellt wurde, beschickt. Zur Bestimmung der Kontrollwerte wurden beide Seiten der Zellen mit Wasser befüllt.

Nach der Untersuchungszeit wurde durch potentiometrische Titration mit 0,01 N Natronlauge die permeierte Salzsäuremenge bestimmt. Zur besseren Auswertung wurde die 1. Ableitung der Titrationskurve aufgezeichnet. Bei dieser Darstellung tritt am Umschlagspunkt ein Maximum auf.

Die Titration wurde mit einem automatischen Titrierstand durchgeführt.

Geräteparameter:	Titriergeschwindigkeit	10 min/20 ml
	Papiervorschub	400 mm/20 ml
	Empfindlichkeit	-400 mV; - 96 mv/pH

Bei der Titration mit 0,01 N Natronlauge wird auch Kohlendioxid in Wasser erfaßt (64). Durch die gewählte Empfindlichkeit gelang es, die Peaks für Salzsäure und Kohlendioxid voneinander zu trennen. Titriert man reines Wasser mit 0,01 N Natronlauge, so tritt nur der eine, wenig scharfe Peak der Kohlensäure auf. Ursache für den wenig scharfen Peak der Kohlensäure ist die Tatsache, daß die Neutralisation der Kohlensäure langsam abläuft, da sich aus CO_2 immer erst H_2CO_3 nachbildet (202) (Abb. 66).



Abb. 66 1. Ableitung der Titrationskurve von 20 ml Wasser, versetzt mit 0,2 ml 0,1 N Salzsäure

Peak a: Salzsäurepeak

Peak b: Kohlensäurepeak

Zur Bestimmung des Permeationskoeffizienten nach der Formel

$$P_g = \frac{d}{A} \frac{M}{c_1 t} \quad (51)$$

wurden die einzelnen Parameter bestimmt:

M = Anzahl der permeierten Mole Salzsäure; wurde durch die Titration bestimmt.

d = Schichtdicke des Films: $4,5 \times 10^{-5} \text{ m}$; $7 \times 10^{-5} \text{ m}$; $14 \times 10^{-5} \text{ m}$

t = Untersuchungszeit: 1, 2 oder 4 Stunden

c_1 = Konzentration der Salzsäure im Donatorkompartiment:
0,054 Mol

A = Fläche des eingespannten Films: $5,8 \times 10^{-4} \text{ m}^2$

5. Untersuchung von Tablettenhilfsstoffen auf ihre Eignung zur Herstellung von Testtabletten zur Bestimmung der Säureaufnahme durch magensaftresistente Überzüge

Durchführung der Untersuchung

Es wurden jeweils 200 mg der zu untersuchenden Substanz bzw. des Substanzgemisches in 20 ml Wasser gelöst oder dispergiert. Nach Zugabe von 0,2 ml 0,1 N Salzsäure wurde mit 0,01 N Natronlauge titriert. Es wurde festgestellt, ob die zur Neutralisation erforderliche theoretische Menge Natronlauge (2 ml) tatsächlich verbraucht wurde. Dadurch war es möglich, störende saure, alkalische oder puffernde Eigenschaften der Hilfsstoffe zu erkennen.

Als geeignet wurden Hilfsstoffe angesehen, die einen Natronlauge-Verbrauch innerhalb der Fehlergrenzen um den theoretischen Wert ergaben. Untersucht wurden Gelatine, Avicel®, Aerosil®, Polyethylenglykol 6000, Glucose-1-hydrat und Direkt-Tablettierhilfe Merck®.

6. Herstellung überzogener Glucosetabletten

Herstellung der Kerne

Glucose-1-hydrat	94,0
Polyethylenglykol 6000	6,0

Die Bestandteile werden verrieben, durch Sieb 710 gesiebt und anschließend 30 Minuten im Turbulamischer gemischt. Die Mischung wird direkt auf einer Exzenterpresse Korsch EK O verpreßt.

Eigenschaften der Kerne

Tablettendurchmesser	10,0	mm
Tablettenhöhe	4,67	mm
Tablettengewicht	332	mg
Zerfallszeit	418	sec
Tablettenhärte	2,5	kg
Tablettenoberfläche	3,04	cm ²

Herstellung der überzogenen Kerne

Jeweils 300 g der Glucosekerne werden in die Wirbelkammer des Aeromatic Wirbelsprüngerätes eingebracht und kurz vorgewärmt. Die Lacklösung wird kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 15 ml/Minute aufgetragen. Nach Beendigung des Auftragens werden die Filmtabletten 2 Minuten im Gerät, anschließend 2 Stunden bei 40°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Folgende Rezepturen wurden angefertigt:

Charge CG 1: CAP-Überzug mit 2,5 mg Lack pro cm² Tablettenoberfläche

Charge CG 2: CAP-Überzug mit 5 mg/cm² Lackauftrag

Charge CG 3: CAP-Überzug mit 7,5 mg/cm² Lackauftrag

Charge HG 1: HPMCP-Überzug mit 2,5 mg/cm² Lackauftrag

Charge HG 2: HPMCP-Überzug mit 5 mg/cm² Lackauftrag

Charge HG 3: HPMCP-Überzug mit 7,5 mg/cm² Lackauftrag

Charge EG 1: Eudragit-L-Überzug mit 2,5 mg/cm² Lackauftrag

Charge EG 2: Eudragit-Überzug mit 5 mg/cm² Lackauftrag

Charge EG 3: Eudragit-Überzug mit 7,5 mg/cm² Lackauftrag

Rezeptur der CAP- und HPMCP-Lacklösung

Filmbildner 8,0

Weichmacher 1,5

Aceton

Isopropanol aa ad 100,0

Rezeptur der Eudragit-Lacksuspension

Filmbildner 6,0

Weichmacher 1,5

Talkum 1,5

Elcema PO40 0,75

Aceton

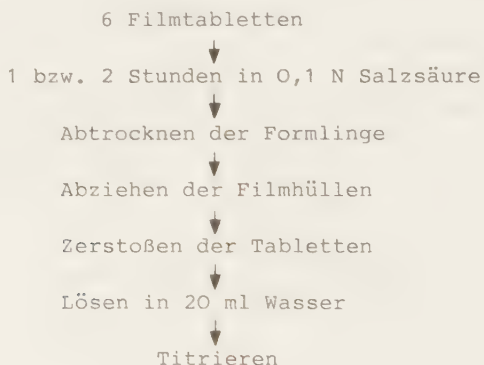
Isopropanol aa ad 100,0

Als Weichmacher wurde Diethylphthalat eingesetzt.

7. Prüfung der Säuredurchlässigkeit magensaftresistenter
Glucose-Filmtabletten

Jeweils 3 mal 6 Formlinge jeder Charge wurden in 0,1 N Salzsäure nach den Angaben der Ph. Eur. auf Säureresistenz untersucht. Als Prüfzeiten wurden abweichend von der Ph. Eur. 1 und 2 Stunden gewählt.

Im Anschluß an den Resistenztest wurde die in den Kern eingedrungene Salzsäuremenge titrimetrisch bestimmt. Dies geschah durch eine potentiometrische Titration mit 0,01 N Natronlauge unter Verwendung eines automatischen Titrierstandes. Die genaue Durchführung der Bestimmung ist folgendem Schema zu entnehmen:



Die Bestimmung wurde gleich nach Herstellung der Tabletten, sowie nach 6-monatiger Lagerung bei 40°C durchgeführt. Parallel zu der angegebenen Bestimmung wurden Kontrollwerte bestimmt, wobei die 6 magensaftresistenten Formlinge in Wasser 1 bzw. 2 Stunden bewegt wurden, um aus dem Überzug stammende Säuren zu erfassen.

Das Abziehen der Hüllen war erforderlich wegen der störenden Wirkungen der sauren Funktionen der Filmbildner.

Abb. 67 zeigt Beispiele der registrierten 1. Ableitung der Titrationskurven. Vor allem bei gelagerten CAP-Proben waren auch bei den Kontrollwerten deutliche Säurekonzentrationen nachweisbar (Abb. 67 c). Eine Trennung dieser Säurepeaks von den Salzsäurepeaks war nicht immer möglich (Abb. 67 d), so daß

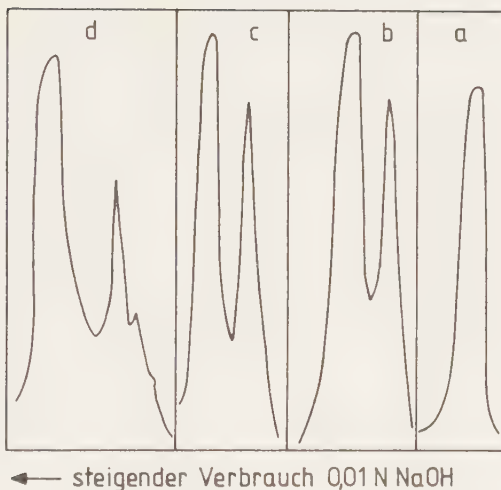


Abb. 67 1. Ableitung der Titrationskurven bei der Bestimmung der Säureaufnahme durch den Film verschiedener Filmtabletten mit 0,01 N NaOH

- a) Charge HG 2, 2 Stunden in Wasser bewegt
- b) Charge HG 2, 1 Stunde in 0,1 N Salzsäure bewegt
- c) Charge CG 3, 6 Monate gelagert, 2 Stunden in Wasser bewegt
- d) Charge CG 3, 6 Monate gelagert, 2 Stunden in Salzsäure bewegt

die eingedrungene Säuremenge über Differenzbildung der Gesamtsäuremenge nach Salzsäurebehandlung und nach Wasserbehandlung der Tabletten ermittelt werden mußte.

Als Säuren aus dem Überzug kommen Phthalsäure (pK_s 2,96) oder Essigsäure in Frage, also Zersetzungsprodukte der Weichmacher und Filmbildner.

8. Genauigkeit des Titrationsverfahrens

Zur Bestimmung der Genauigkeit des Titrationsverfahrens wurden jeweils 6 nichtüberzogene Glucosekerne in 20 ml Wasser gelöst. Nachdem sinkende Mengen 0,1 N Salzsäure zupipettiert wurden, wurde mit 0,01 N Natronlauge titriert und die verbrauchte Laugenmenge bestimmt.

10 Proben wurden mit jeweils 0,2 ml 0,1 N Salzsäure versetzt und titriert. Theoretisch sollten 2,00 ml 0,01 N Natronlauge verbraucht werden.

Tab. 29 zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

Zugesetzte Salzsäuremenge	Verbrauch 0,01 N NaOH
0,3 ml	3,0 ml
0,2 ml	1,89 ml
0,1 ml	0,98 ml
0,05 ml	0,51 ml
0,03 ml	0,34 ml
0,02 ml	0,24 ml
Korrelationskoeffizient: 0,9998	
10 x C, 2 ml	ϕ 2,015 ml
s _{rel} : 0,55%	

Tab. 29 Ergebnisse der Genauigkeitsanalyse des Titrationsverfahrens

9. Bestimmung der Lipaseaktivität bei Pankreatindragees

Die Lipasebestimmung wurde nach einer leicht abgewandelten FIP-Methode durchgeführt^{+) (160):}

10 ml einer Olivenölemulsion, hergestellt aus Olivenöl, zerkleinertem Eis und Akazien-Gummi-Lösung durch 10 Minuten Bearbeitung mit dem Ultra Turrax, werden mit 8 ml einer 0,005 M Tris (hydroxymethyl)-aminomethanolösung, 0,04 M Kochsalzlösung

^{+) Für sorgfältige Mitarbeit bei der Durchführung der Reihenversuche danke ich Frau I. Hiltmann.}

und 2 ml einer 8%igen Natriumtaurocholatlösung gemischt. Nach Zusatz von 7 ml Wasser wird auf $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ temperiert und durch Zugabe von 0,1 N NaOH auf pH 9,2 eingestellt. Die Filmtabletten werden von ihren magensaftresistenten Überzügen befreit, weil diese die Bestimmung stören (200). Die Tabletten werden mit 10 ml destilliertem Wasser von 5°C in einem Mörser zerrieben. Die Mischung wird mit kaltem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

3 ml dieser verdünnten Suspension werden zu der temperierten Olivenölemulsion gegeben und durch ständigen Zusatz von 0,1 N Natronlauge wird der pH-Wert auf 9,0 gehalten. Das zugesetzte Volumen an Natronlauge wird jede Minute an der Bürette abgelesen. Während der Titration wird konstant mit einem Magnetrührer gerührt. Die Ablesungen werden mindestens 4 mal wiederholt, so daß die Anzahl Mikroäquivalente freigesetzter Säure als Funktion der Zeit erhalten wird.

1 FIP-Einheit entspricht einer freigesetzten Säuremenge von 1 Mikroäquivalent pro Minute. Als Vergleichssubstanz diente Pankreatin mit 24600 Einheiten pro mg. Um den Einfluß der 0,1 N Salzsäure auf nicht geschütztes Pankreatin festzustellen, wurden Pankreatintabletten 2 Stunden in 0,1 N Salzsäure eingelegt. Anschließend wurde mit 1 N Natronlauge auf pH 7,0 eingestellt und das Pankreatin abfiltriert. Dieser Rückstand wurde direkt mit Wasser verrieben und wie beschrieben untersucht. Zur Bestimmung der Genauigkeit des Verfahrens wurden 5 mal 100 mg des Standardpankreatins untersucht. Die relative Standardabweichung lag bei 3,85%.

VI. Untersuchungen zur Entwicklung einer Testtablette für in vivo-Prüfungen magensaftresistenter Zubereitungen

1. Geräte und Materialien

Zerfallstester ZT 24 Timer, Fa. Erweka, Heusenstamm
Leitz-Durchlichtmikroskop 672 281, Fa. Leitz, Wetzlar
Doppeltrogkammer für 10x10 cm HPTLC-Platten, Fa. Camag, MuttENZ (Schweiz)

Einmal-Mikropipetten 2 µl, Fa. Brand, Wertheim
HPTLC-Fertigplatten 60 F 254, Fa. Merck, Darmstadt
DC/HPDC-Scanner, Fa. Camag, MuttENZ (Schweiz)

Rechnerintegrator SP 4100, Fa. Spectra Physics, Darmstadt
UV-Lampe Deluxe 254 nm, Fa. Camag, MuttENZ (Schweiz)
Riboflavin-5-phosphat-Natrium BP 80, Charge 2606475, Fa. Merck, Darmstadt

Lactose, Fa. Bender und Hobein, München
Kollidon®25 (Polyvinylpyrrolidon), Fa. BASF, Ludwigshafen
L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Fa. Syntapharm, Mülheim
n-Butanol, Fa. Merck, Darmstadt
Ameisensäure 99%, Fa. Merck, Darmstadt

2. Entwicklung eines quantitativen dünnschichtchromatographischen Verfahrens zur Bestimmung von Riboflavin im Harn

Infolge der guten Wasserlöslichkeit des Riboflavin-5-phosphat-Natriumsalzes ist eine Extraktion aus dem Harn nicht möglich. Es wurde deshalb der Harn direkt auf eine geeignete DC-Platte mit guten Trenneigenschaften aufgetragen. Damit war es möglich, Riboflavin von anderen Harnbestandteilen abzutrennen und quantitativ zu bestimmen.

Durchführung der Trennung

Von jeder Harnprobe wurden 4 µl direkt auf eine HPTLC-Platte aufgetragen. Als Vergleich dienten Lösungen von Riboflavin in Leerharn, wobei 0,02, 0,04 und 0,08 µg Riboflavin aufgetragen wurden.

Die Untersuchungs- und Vergleichslösungen wurden im Abstand von 1 cm zueinander und im Abstand von 2 cm zum Plattenrand unter Verwendung von Mikrokapillaren aufgetragen.

Die Entwicklung erfolgte in einem Gemisch aus n-Butanol : Ameisensäure : Wasser 77 : 13 : 10 nach Sättigung der Kammer.

Die Laufstrecke betrug 7 cm. Es entstanden bei 254 nm grün fluoreszierende Flecken um R_f-Bereich von 0,3 - 0,4.

Spektraldensitometrische Auswertung

Die HPTLC-Platte wurde im Auswertegerät unter Sichtbarmachung der Substanzflecke durch UV-Licht justiert. Danach erfolgte die densitometrische Auswertung, wobei eine Fluoreszenzmesung nach Anregung bei 366 nm durchgeführt wurde. Diese Methode weist den Vorteil auf, daß eventuell störende, das Riboflavin überlagernde Substanzen, nicht erfaßt werden.

Folgende Meßbedingungen wurden eingehalten:

Wellenlänge:	366 nm, Auflegen des Cut off-Filters
Lampenart:	Quecksilberdampf Lampe
Spaltbreite:	6 mm
Spalttiefe:	0,3 mm
Empfindlichkeit:	Stufe 10

Zur quantitativen Auswertung der Chromatogramme wurde die Fläche unter dem jeweiligen Peak herangezogen. Auf jeder Platte befanden sich 4 Vergleichslösungen, durch die eine Eichgerade festgelegt war, die Untersuchungslösungen sowie eine Leerharnprobe.

Wie die Eichgerade (Abb. 68) zeigt, besteht im Bereich von 20 - 70 ng Substanz pro Fleck eine lineare Beziehung zwischen Substanzkonzentration und Meßsignal. In diesem Bereich sollten daher die Gehalte der Untersuchungslösungen liegen.

Die Eichgeraden der Untersuchungen wiesen Korrelationskoeffizienten zwischen 0,995 und 0,9991 auf.

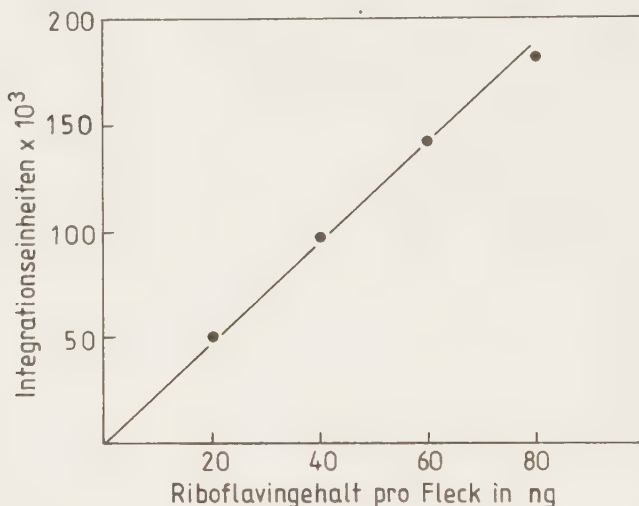


Abb. 68 Eichgerade der spektraldensitometrischen Bestimmung von Riboflavin im Harn

3. Fehleranalyse des Bestimmungsverfahrens

Der Fehler bei einer quantitativen dünnenschichtchromatographischen Untersuchung setzt sich aus apparativen Fehlern und Fehlern verursacht durch Ungenauigkeit beim Auftragen zusammen.

Zur Bestimmung der apparativen Ungenauigkeit wurde 10 mal der gleiche Substanzfleck abgefahren und quantitativ bestimmt.

Ergebnisse:

Mittelwert der Integrationseinheiten aus 10 Bestimmungen: 128409

Standardabweichung: 2144

relative Standardabweichung: 1,67%

Zur Bestimmung der Ungenauigkeit durch das Auftragen wurden 10 gleiche Proben nebeneinander aufgetragen und untersucht.

Ergebnisse:

Mittelwert der Integrationseinheiten: 130329

Standardabweichung: 4952

relative Standardabweichung: 3,79%

Die Ergebnisse zeigen, daß der apparative Fehler gering anzusetzen ist, die größere Rolle spielen Ungenauigkeiten der Chromatographie wie ungleiches Volumen und Füllung der Auftragekapillare, Untergrundrauschen der Platte oder ungleiche Positionierung der Flecken.

4. Herstellung magensaftresistenter Riboflavin-Filmtabletten

Rezeptur der Riboflavin-Tabletten

Riboflavin-5-phosphat-Natrium	37,5 g
Lactose	216,25 g
L-HPC	216,25 g
Kollidon-Lösung 10% in Äthanol	300,0 g
Aerosil	2,5 g
Magnesiumstearat	5,0 g

Die Mischung von Riboflavin, Lactose und L-HPC wird mit der Kollidon-Lösung durchfeuchtet und durch Sieb 710 granuliert. Nach Zusatz von Aerosil und Magnesiumstearat wird wiederum im Turbulamischer gemischt. Die Mischung wird auf einer Exzenterpresse Korsch EK O verpreßt.

Alle Arbeiten werden wegen der Lichtempfindlichkeit des Riboflavins unter Vermeidung direkten Lichteinfalles durchgeführt.

Eigenschaften der Tabletten:

Tablettenhärte:	5 kg
Durchmesser:	10 mm
Höhe:	5 mm
Form:	drageegewölbt

Durchschnittsgewicht:	327 mg
Einzeldosis Riboflavin:	25 mg
Oberfläche:	3,14 cm ²
Zerfallszeit:	11'40 min

Herstellung der magensaftresistenten Filmtabletten

Die Zusammensetzung der verschiedenen Chargen ist Tab. 19 zu entnehmen. Die Herstellung erfolgte im Aeromatic Labor-wirbelsprühgerät, wobei folgende Geräteparameter eingehalten wurden:

Trockentemperatur:	37 °C
Ablufttemperatur :	28 °C
Druckluft:	0,8 bar
Luftdurchsatz:	9 m ³ /h
Pumpleistung (Auftragsgeschwindigkeit):	21 ml/min

Die Lackrezepturen bestanden aus 8%igen Lösungen der Filmbildner in einer Mischung von Aceton : Isopropanol 1 : 1, wobei 1,5% Diethylphthalat als Weichmacher enthalten war. Den Eu-dragit-Lösungen wurden zusätzlich 1,5% Talkum und 0,75% mikrokristalline Cellulose zugesetzt.

5. In vitro-Untersuchung der Filmtabletten

Die Bestimmung der Zerfallszeit und des Resistenzverhaltens der magensaftresistenten Riboflavintabletten wurde entsprechend den Angaben der Ph. Eur. durchgeführt. Es wurde genau der Zeitpunkt des Zerfalls bestimmt. Resistenzmängel während der Behandlung mit Salzsäure waren besonders gut zu erkennen, da sich das Untersuchungsmedium infolge der Eigenfärbung des Arzneistoffes gelb färbte.

Die Bestimmung der Schichtdicke der Filmtabletten erfolgte mikroskopisch.

6. In vivo-Untersuchungen magensaftresistenter Riboflavin-Filmtabletten

Versuchsablauf

Nach Alkoholkarenz am Abend wurde morgens ein Frühstück, bestehend aus einer Scheibe Weißbrot, Butter, Wurst und Mineralwasser eingenommen. Nach Entleeren der Blase (Leerharn) wurde 1 Tablette (in einigen Fällen 2 Tabletten) mit 100 ml Wasser eingenommen.

Stündlich, gegebenenfalls halbstündlich, wurde Harn gesammelt. Während des Untersuchungszeitraums wurde jeweils etwa 1,5 l Mineralwasser getrunken. Lag Riboflavin schon im Leerharn vor, wurde der Versuch verworfen.

Von jeder Harnprobe wurden je 4 µl direkt auf eine HPTLC-Fertigplatte aufgetragen und analysiert. Die Bestimmung wurde zweimal wiederholt. Zur genauen Feststellung des Ausscheidungsbeginns wurde teilweise auch halbstündlich Harn gesammelt. In Vorversuchen wurde dazu ein genaues Versuchsschema ermittelt (Tab. 30).

Zur Bestimmung der Genauigkeit der in vivo-Analysen wurde von Charge R 6 an 5 verschiedenen Tagen jeweils eine Filmtablette eingenommen und die Harnausscheidung analysiert.

Der Beginn der Ausscheidung von Riboflavin war bei allen Untersuchungen gleich: Nach 3 Stunden wurde kein Riboflavin im Harn gefunden, nach 3,5 Stunden war in allen Fällen der Nachweis positiv. Während zu Beginn die Streuung der Riboflavin-konzentration im Harn sehr groß war und nach 3,5 Stunden zwischen 0,0025 und 0,015 µg Riboflavin/ml Harn lag, war die Schwankung nach 4,5 Stunden deutlich weniger ausgeprägt. Die Werte lagen zwischen 0,015 und 0,02 µg/ml Harn.

Die anderen Chargen wurden bei 1 Probanden jeweils 3 mal an verschiedenen Tagen untersucht. Die angegebenen Untersuchungsbefunde stellen Durchschnittswerte dieser Untersuchungen dar.

Charge	Prüfung nach ... Stunden nach der Tabletteneinnahme										
	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	7
R 1	+	+	+	+	+	+					
R 2	+		+		+		+	+	+	+	+
R 3			+		+		+	+	+	+	+
R 4			+		+		+	+	+	+	+
R 5	+	+	+	+	+						
R 6	+		+		+	+	+	+			
R 7			+		+	+	+	+			
R 8			+		+	+	+	+	+		
R 9			+		+		+	+	+	+	
R 10			+		+		+		+	+	+
R 11	+	+	+	+	+						
R 12			+		+		+	+	+	+	+
R 13			+		+		+	+	+	+	
R 14			+		+		+		+	+	+

Tab. 30 Untersuchungsschema zur in vivo-Untersuchung
magensaftresistenter Filmtabletten mit ver-
schiedenem Überzügen

+ kennzeichnet die Stunde nach Einnahme der
Tablette, bei welcher Harn gesammelt wurde

VII. Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit magensaft-resistenter Phenylbutazon- und Oxyphenbutazon-Dragees

1. Geräte und Materialien

Pharma-Test Wirkstoff-Freigabe-Prüfgerät PTW mit automatischem Probeentnahme-Meßsystem PEM, Fa. Pharmatest, Hainburg
Ismatec Schlauchpumpe IP 12, Fa. Verder, Zürich
Spektralphotometer UV 150, Fa. Shimadzu, München
Durchflußküvetten 1 mm Qs, Fa. Hellma, Mülheim
Schlauchmaterial aus Tygon, Fa. Pharmatest, Hainburg
Reagent-Filter Nr. 178.3985.01, Fa. Technikon, Bad Vilbel
Kompensationsschreiber Omniscrite B, Fa. Kontron, Eching
Ultraschallbad RK 510, Fa. Bandelin, Berlin
0,1 N Salzsäure, Fa. Merck, Darmstadt
1 N Natronlauge, Fa. Merck, Darmstadt
Citronensäure-1-hydrat, Fa. Merck, Darmstadt
di-Natriumhydrogenphosphat-12-hydrat, Fa. Merck, Darmstadt
4 handelsübliche magensaftresistente Phenylbutazon- und
2 Oxyphenbutazon-Monopräparate⁺⁾

2. Durchführung der Untersuchungen

Um Methodenvergleiche durchführen zu können, wurden die Untersuchungen mit den Medien des Zerfallstests der Ph. Eur. und nicht nach den Angaben der USP durchgeführt. 6 Formlinge von jedem Präparat wurden in Phosphatpuffer pH 6,8 untersucht.

Untersuchungsbedingungen: Temperatur : 37°C
Methodik : Paddlemethode
Rührgeschw.: 75 UpM
Versuchsdauer: 2 Stunden

Die Messung erfolgte im Durchfluß, wobei die freigesetzte Menge jeder Tablette nach 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 und 120 Minuten bestimmt wurde, so daß ein Freisetzungsprofil erstellt werden konnte.

⁺⁾ Den Herstellern danke ich für die Überlassung der Präparate.

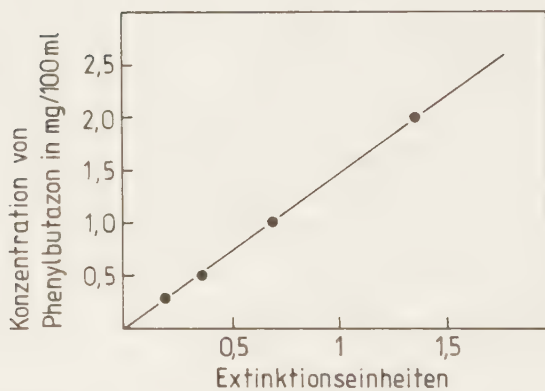
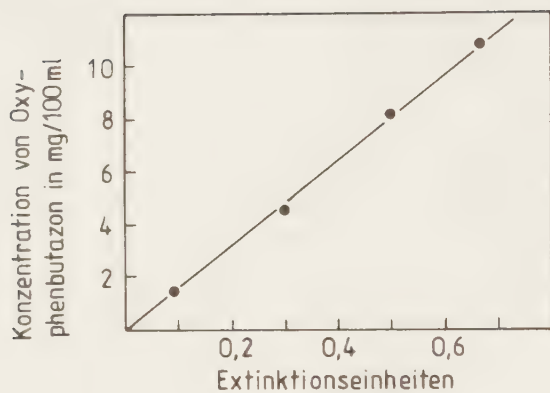


Abb. 69 Eichgeraden der photometrischen Bestimmung von Oxyphenbutazon (262 nm) und Phenylbutazon (264 nm) in Phosphatpuffer pH 6,8

Die Bestimmung des Phenylbutazons erfolgte photometrisch im Absorptionsmaximum bei 264 nm, Oxyphenbutazon wurde bei 262 nm bestimmt.

Durch Zerstoßen und Auflösen der Tabletten wurde auch die Dosierung untersucht.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde zunächst ein Resistenztest im Dissolutiongerät durchgeführt. Die Tabletten wurden in 850 ml Salzsäure bei 37°C mit einem Paddle (75 UpM) bewegt.

Nach 2 Stunden wurden die Tabletten aus der Salzsäure genommen, organoleptisch beurteilt und anschließend in Puffer pH 6,8 2 Stunden lang untersucht. Zur Feststellung, ob aus eingerissenen Dragees oder durch Diffusion durch den Überzug Arzneistoff freigesetzt wurde, wurde das Resistenzmedium ebenfalls photometrisch untersucht, nachdem mit Hilfe von 1 N Natronlauge der pH-Wert auf 6,8 eingestellt worden war.

Abb. 69 zeigt die Eichkurven der photometrischen Bestimmung von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon in Phosphatpuffer pH 6,8.

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Lagerstabilität und weiterer Probleme der Arzneimittelsicherheit magensaftresistenter Filmtabletten, Dragees und Kapseln.

Dazu wurden 181 magensaftresistente Fertigarzneimittel sowie 64 für diese Zwecke selbst hergestellte Chargen magensaftresistenter Filmtabletten in Lagerungsversuchen über 2 bzw. 3 Jahre überprüft. Die Anwendung von Belastungstemperaturen als Möglichkeit einer Beschleunigung der Arzneimittelinstabilität wurde dabei einbezogen.

Durch pyrolytische und infrarotspektroskopische Untersuchungen magensaftresistenter Filme wurden vorwiegend chemische Abbauvorgänge der Filmbildner und Weichmacher nachgewiesen, welche die Ursachen von Lagerinstabilitäten darstellen.

Zur Untersuchung des Auflöseverhaltens magensaftresistenter Überzüge in vivo wurden 14 Chargen magensaftresistenter Filmtabletten über Wirkstoffbestimmungen aus Harnproben überprüft. Dazu wurde ein Testsystem entwickelt, welches als Indikatorsubstanz Riboflavin enthält.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Bereits beim Bezug vom Hersteller zeigten Fertigarzneimittel mit magensaftresistenten Überzügen erhebliche Qualitätsunterschiede: 25% der untersuchten 181 Präparate erfüllten nicht die Anforderung des Arzneibuches nach 2-stündiger Resistenz in 0,1 N Salzsäure und Zerfall in Phosphatpuffer pH 6,8 innerhalb 1 Stunde.

2. Bei Lagerung der Fertigarzneimittel nahmen in Abhängigkeit von Lagerdauer und Lagerbedingungen Resistenz- und Zerfallsprobleme zu. Nach 3-jähriger Belastung bei 30°C entsprachen 65% der Präparate nicht mehr den Anforderungen des Arzneibuches. Jedoch auch innerhalb der Zerfallszeit-Grenze von 60 Minuten traten während der Lagerzeit Veränderungen, insbesondere Zerfallszeitverzögerungen ein. Während bei Lagerung ausgewählter Präparate bei Raumtemperaturen von 20 bzw. 25°C erst nach längerer Lagerdauer Instabilitäten auftraten, kam es bei

40°C bei den gleichen Präparaten häufig schon nach einem oder zwei Jahren zu Resistenzverlusten oder Zerfallsmängeln.

Die Ergebnisse lassen daher die Angabe von Verfalldaten sowie Hinweise auf Schutzlagerung bei einer Reihe von Präparaten als notwendig erscheinen.

Durch Lagerung unter Temperaturbelastung sind nicht in allen Fällen eindeutige Vorhersagen auf das Stabilitätsverhalten bei Raumtemperatur möglich. In vielen Fällen konnte jedoch nachgewiesen werden, daß bei einer Erhöhung der Lagertemperatur um 10°C das Auftreten von Instabilitäten um den Faktor 2 - 3 beschleunigt wird.

3. Das Lagerverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel wird wesentlich beeinflusst vom magensaftresistenten Filmbildner.

Fertigarzneimittel mit Schellack-Überzügen aber auch mit Überzügen aus Celluloseacetatphthalat wiesen lagerungsbedingte Resistenzverluste und insbesondere Zerfallszeitverzögerungen auf. Dies war bei 70% der untersuchten 32 Präparate mit Celluloseacetatphthalat der Fall.

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzüge verursachten keine Zerfallszeitverzögerungen, jedoch häufiger Resistenzverluste gegenüber 0,1 N Salzsäure.

Präparate mit Poly(meth)acrylatüberzügen wiesen jeweils bessere Lagerstabilitäten auf.

Aus den Untersuchungen ging eine erhebliche Einflußnahme von Arzneistoffen in den Dragees auf die Lagerstabilität der Überzüge hervor. Insbesondere Präparate mit Eisen- oder Kaliumsalzen, mit Pankreatin oder Pflanzenextrakten führten zu Lagerinstabilitäten.

Negative Einflüsse auf die Lagerstabilität gehen in besonderem Maße auf höhere Luftfeuchte sowie ungeeignete Verpackung von Drageepreparaten zurück.

Von den verschiedenen magensaftresistent verarbeiteten Arzneiformen waren insbesondere Kapseln bei den untersuchten Lagerbedingungen von Instabilitäten betroffen.

4. Bei 64 Chargen selbst hergestellter magensaftresistenter Filmtabletten wurden die Auswirkungen von Veränderungen der Filmrezepturen auf die Lagerstabilität der Zubereitungen untersucht.

Filmtabletten mit Celluloseacetatphthalat-Überzügen neigten insbesondere bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte zu Zerfallszeitverzögerungen, während bei Filmtabletten mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Überzug bei 2 der insgesamt 14 Chargen Resistenzverlust, jedoch keinerlei Zerfallsverzögerung eintrat.

Poly(meth)acrylat-Überzüge zeigten dann gute Lagerstabilität, wenn ausreichende Konzentrationen an Weichmachern und Trennmitteln im Überzug vorhanden waren.

Bei Celluloseacetatphthalat- und Poly(meth)acrylat-Überzügen führten insbesondere hohe Weichmacherkonzentrationen (30 - 40% bezogen auf den Filmbildner) zu einer Verbesserung der Lagerstabilität.

Instabilitäten traten auf bei niederen Weichmacherkonzentrationen, bei Anwendung von Rizinusöl als Weichmacher sowie bei Verwendung wäßrig-ammoniakalischer Lösungen von Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat zur Herstellung der Filmüberzüge.

Insgesamt war die Stabilität der selbst hergestellten Filmtabletten deutlich besser als die der Fertigarzneimittel. Selbst bei Lagerung bei 40°C traten nur bei 5 Chargen Verluste der Säureresistenz bzw. ungenügende Zerfallbarkeit auf.

Dies geht unter anderem darauf zurück, daß diese Filmtabletten keine zu Wechselwirkungen befähigte Wirkstoffe enthielten.

Bei wirkstoffhaltigen Filmtabletten, insbesondere bei Eisen-salzen und Pankreatin als Wirkstoffen, konnten ebenfalls Lagerinstabilitäten nachgewiesen werden.

5. Durch Untersuchung isolierter magensaftresistenter Filme mittels Infrarotspektroskopie und gesteuerter Pyrolyse im Massenspektrometer konnten physikalische und chemische Alterungsvorgänge nachgewiesen werden, welche die physikalischen

und chemischen Ursachen von Lagerinstabilitäten magensaft-resistenter Zubereitungen aufklären.

Bei Celluloseacetatphthalat-Filmen kommt es bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte zu Spaltungen der Phthalsäure-ester. Dies kann durch Zusatz von Weichmachern wie Triacetin oder Diethylphthalat verzögert werden, wobei gleichzeitig die Weichmacher hydrolysiert werden.

Bei Lagerung bei 40°C ohne Einwirkung erhöhter Luftfeuchte wurden keine chemischen Abbauvorgänge beobachtet. Eine rasche Zersetzung, die bei Pyrolyse eintrat, steht mit physikalischen Veränderungen des Lackes im Zusammenhang.

Im Gegensatz dazu waren Esterspaltungen bei Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, die bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte auftraten, nur wenig ausgeprägt.

Bei Poly(meth)acrylat-Filmen traten bei Lagerung bei 40°C keinerlei erkennbare chemische oder physikalische Veränderungen auf, bei Lagerung unter erhöhter Luftfeuchte waren Teilhydrolysen der Methylestergruppen zu verzeichnen. Durch Einsatz von Diethylphthalat ließ sich auch hier eine Stabilisierung erreichen, wobei auffiel, daß auch der Weichmacher selbst nur geringfügig zersetzt wurde.

6. An magensaftresistent überzogenen Testtabletten aus Glucose wurden Untersuchungen zur Säurepermeabilität magensaft-resistenter Überzüge vorgenommen. Danach weisen Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Filme die höchste Durchlässigkeit für 0,1 N Salzsäure auf, gefolgt von Celluloseacetatphthalat- und Poly(meth)acrylat-Filmen.

Nach Lagerung der Testtabletten bei einer Belastungstemperatur von 40°C über 6 Monate stieg die Permeabilität geringfügig an. Zusätzlich wurden Säurekomponenten, die bei der Lagerung aus den Filmbildnern und Weichmachern freigesetzt werden, im Kern nachgewiesen.

Die Auswirkungen des Eindringens von Salzsäure in Drageekerne konnten bei Pankreatinzubereitungen untersucht werden. Diese erfuhren während des Resistenztests eine Abnahme der Lipaseaktivität, die insbesondere bei eingerissenen oder aufgequollenen Formlingen bis zu 80% betragen kann.

7. Zur Beurteilung des Lösungsverhaltens magensaftresistenter Überzüge in vivo wurde ein Testsystem mit Riboflavin entwickelt.

Da Riboflavin innerhalb einer Stunde nach der Einnahme harnfähig wird, kann damit der zeitliche Eintritt des Zerfalls im Dünndarm ermittelt werden. Aufgrund des in den verschiedenen Darmabschnitten unterschiedlichen Resorptionsverhaltens von Riboflavin kann der Ort der Freisetzung lokalisiert werden.

Mit Hilfe des Testsystems ist es möglich, Überzugsrezepturen in vivo zu überprüfen und zu verbessern. Ebenso sind Auswirkungen lagerungsbedingter Veränderungen der Filmtabletten auf die Arzneistoff-Freisetzung in vivo nachweisbar.

8. Der Zerfallstest nach Ph. Eur. führt bei der Untersuchung magensaftresistenter Zubereitungen zu reproduzierbaren Ergebnissen, wenn die Angaben des Arzneibuches genau beachtet werden. Bei etwa 10% der untersuchten 181 Fertigarzneimittel traten jedoch Interpretationsschwierigkeiten auf.

Die Festlegung des Zerfalls-pH-Wertes auf pH 6,8 sowie der Zerfallszeitgrenze auf 60 Minuten erlaubt keine Differenzierung verschiedener magensaftresistenter Filmbildner entsprechend deren Löse-pH-Werten. Aufgrund der zu großzügigen Anforderungen gegenüber Enzympräparaten entspricht das Verfahren hier nicht den Anforderungen der Arzneimittelsicherheit.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) UNNA, M.
Pharm. Zentralh. 25, 577 (1884)
- (2) CHAMBLISS, W.G.
Pharm. Technol. 7, 124 (1983)
- (3) CORDES, G.
Pharm. Ind. 31, 328 (1969)
- (4) MÖLLER, H.
Pharm. Ztg. 125, 2254 (1980)
- (5) GRÖTZINGER, K.H., A. VOLKWEIN und R. BÖHLER
Arzneim. Forsch. 22, 1152 (1972)
- (6) EHRHARDT, L., V. HARTMANN und L. PATT
Med. Welt 24, 45 (1973)
- (7) EHRHARDT, L.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 1, 125 (1976)
- (8) PETERS, U., C. FUNCKE, T.U. HAUSMANN und W. STAIB
Arzneim. Forsch. 28, 750 (1978)
- (9) LINGNER, K. und W. KÜSSNER
Arzneim. Forsch. 12, 835 (1962)
- (10) ANDERSSON, K.E., A. BESTLER und A. REDFOSS
Europ. J. Clin. Pharmacol. 8, 135 (1975)
- (11) EINIG, H. und D. MAYER
Arzneim. Forsch. 28, 527 (1978)
- (12) CLAYTON, D. und A. LESLIE
J. Int. Med. Res. 9, 470 (1981)
- (13) HOVI, T., K. JOSEFSSON und O.V. RENKONEN
Eur. J. Clin. Pharmacol. 25, 271 (1983)
- (14) BOGGIANO, B.G. und M. GLEESON
J. Pharm. Sci. 65, 497 (1970)
- (15) ZAKRZEWSKI, Z., E. SIEDLECKA und E. KOZIAL
Farm. Pol. 35, 7 (1979)

- (16) FONTANI, F., G. TARGA und D. NORDE
Estr. Boll. Chim. Farm. 116, 705 (1977)
- (17) GUMMA, A. und A. MIRIMANOFF
Pharm. Acta Helv. 46, 278 (1971)
- (18) EVANS, B.K., V.G. FENTON-MAY und M.G. LEE
J. Clin. Pharm. 4, 173 (1979)
- (19) AJINOMOTO, CO. INC.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 81 65,823 (1981)
- (20) BOGENTOFT, C.
Eur. J. Clin. Pharm. 14, 351 (1978)
- (21) BENNETT, A., T. CLARK-WIBBERLEY, I.F. STANFORD und
J.E. WRIGHT
J. Pharm. Pharmacol. 32, 151 (1980)
- (22) LECHAT, P., P. GANTER, M.J. FONTAGNE und B. FLOUVART
Thérapie 22, 403 (1967)
- (23) RAINSFORD, K.D., B.M. PESKAR und K. BRUNE
J. Pharm. Pharmacol. 33, 127 (1981)
- (24) BRANDSLUND, J., H. RASK und N.A. KLITGAARD
Scand. J. Rheumatol. 8, 209 (1979)
- (25) LANZA, F.L., E.R. UMBENHAUER, R.S. NELSON und M.F. RACK
J. Rheumatol. 9, 415 (1982)
- (26) SILVOSO, G.R. und K.J. IVEY
Ann. Intern. Med. 91, 517 (1979)
- (27) JOHN, V.A. und S. GOLDSBOROUGH
Biopharm. Drug Dis. 3, 67 (1982)
- (28) CARDOE, N. und P.D. FOWLER
J. Int. Med. Res. 5, 59 (1977)
- (29) GAMST, O.N., A.K. HAGA, T. HOLLER und A.H. FARUP
Nov. Pharm. Acta 46, 1 (1984)
- (30) OELKERS, W., G. STOFFELS, H. SCHÄFER und H. RIETH
Arzneim. Forsch. 27, 1088 (1977)
- (31) PAYNE, M.
Pharm. J. 25, 657 (1966)

- (32) SMITH, G. und P.H. COX
Pharm. J. 22, 245 (1963)
- (33) JACOB, M., C. DURU und A. PUECH
Sci. Tech. Pharm. 8, 93 (1979)
- (34) WARREN, A. und W.H. DAVIS
Schweizer Patent Swiss 620.124 (1980)
- (35) HELWIG, B.
Moderne Arzneimittel, Wissenschaftliche Verlagsanstalt,
Stuttgart 1980
- (36) RENKER, H., E. SCHAUB und M. BÜRGIN
Arzneim. Forsch. 27, 845 (1977)
- (37) UPTON, R.A., J.R. POWELL, Th.W. GUENTHER und J.F.
THIERCELIN
J. Pharmakokin. Biopharm. 8, 151 (1980)
- (38) GUBARA, O.A., A.S. GENEIDI und M.S. ADEL
Pharm. Ind. 42, 947 (1980)
- (39) LABORATORIES SOBIO SA
Franz. Pat. Fr. Demande 2,116,156 (1970)
- (40) NISHIMURA, K., K. SASAHARA, M. ARAI und T. NITANAI
J. Pharm. Sci. 73, 942 (1984)
- (41) ROTHGANG, G.
Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 701 (1975)
- (42) HÄNSELMANN, B. und R. VOIGT
Pharmazie 26, 57 (1971)
- (43) SJÖGREN, J. und C. BOGENTOFT
Alfred Benzon Symposium 17, Kopenhagen 1981
- (44) KATO, H., H. MAEKAWA und Y. TAKAGISHI
US-Pat. U.S. 4,250,166 (1977)
- (45) MIYAUCHI, Y.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79,129,115 (1979)
- (46) PIENASZEK, H.J., D.E. RESETARITS, W.W. WILFERTH und
H. BLUMENTHAL
J. Clin. Pharmacol. 19, 39 (1979)

- (47) RHODES, J. und B.K. EVANS
Eur. Pat. Appl. 15,334 (1980)
- (48) BAKKE, O.M., L. ANDERUD und A. ASLAKSEN
Acta Med. Scand. 207, 183 (1980)
- (49) FRANZ, J. und L. PATT
US-Pat. U.S. 4 411,882 (1983)
- (50) GHORAB, M.M.
Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 11,259 (1972)
- (51) SPITAEI, J. und R. KINGET
Pharm. Acta Helv. 52, 106 (1977)
- (52) STEINBACH, D. und H. MÖLLER
Pharm. Ztg. 122, 507 (1977)
- (53) LORENT, M., J.P. GERVOIS und J. SONDAGH
J. Pharm. Belg. 34, 272 (1979)
- (54) SMITH, G.
Pharm. J. 190, 245 (1963)
- (55) GSTIRNER, F. und Th. KÄMPGEN-BOLTEN
Arch. Pharm. 300, 684 (1967)
- (56) GÜVEN, K.C. und C. PARAN
Bul. Eczacılık 11, 56 (1969)
- (57) VULETA, G., M. SKORIC und N. TUFEKDZIC
Arh. Farm. 32, 279 (1982)
- (58) MININA, S.A.
Khim. Farm. Zh. 18, 215 (1984)
- (59) PANDULA, E. und B. KOVACS
Acta Pharm. Hung. 41, 58 (1971)
- (60) WENG, G., J. GUO und S. CHEN
Yaoxue Xuebao 17, 395 (1982)
- (61) TAKEDA Chem. Ind.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80,162,715 (1980)
- (62) PARMENTIER, B.
Pharm. Ind. 22, 248 (1960)

- (63) MÜNZEL, K.
Schweiz. Apoth. Ztg. 93, 94 (1955)
- (64) Europäisches Arzneibuch, Band III
- (65) ZATZ, J.L. und B. KNOWLES
J. Pharm. Sci. 59, 1750 (1970)
- (66) CHAUMEIL, J. und Y. PITON
Labo Pharma Probl. Tech. 23, 1185 (1975)
- (67) SPITAEEL, J., R. KINGET und K. NAESSENS
Pharm. Ind. 42, 846 (1980)
- (68) KOYANAGI, S., K. OGAWA und A. YAMAMOTO
Jpn. Pat. Japan. 7038,715 (1970)
- (69) ROWE, R.C.
Acta Pharm. Technol. 28, 127 (1982)
- (70) SHINETSU CHEM. COMP.
Technical Bulletin of HPMCP Tokyo 1979-1981 (Firmen-
broschüre)
- (71) GLUZMAN, M.Kh. und B. LEVITSKAYA
Zh. Prikl. Klin. 47, 2372 (1974)
- (72) SUMIMOTO, CHEM. COMP. LTD.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 82 62,224 (1982)
- (73) KOHJIN CO. LTD.
Jpn. Pat. JP 58,65,225 (1983)
- (74) SHIMODA, H., H. SUGIYAMA und H. KIMURA
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 8004,333 (1978)
- (75) RÖHM und HAAS GmbH
Eudragit-Info, Darmstadt 1981 (Firmenbroschüre)
- (76) FALCK, W. und G. ROTHGANG
Pharm. Ind. 22, 441 (1960)
- (77) TUFEGDZIC, N. und N. PAJIC
Acta Pharm. Jugosl. 22, 45 (1972)
- (78) LEHMANN, K.
APV-Informationsdienst 21, 4 (1975)

- (79) SHARABASH, M.M.
DBP Ger. Offen. 2 250,028 (1973)
- (80) LAPPAS, L.C. und W.MC. KIEHAN
J. Pharm. Sci. 54, 176 (1965)
- (81) LAPPAS, L.C.
J. Pharm. Sci. 56, 1257 (1967)
- (82) WOODRUFF, C., G.E. PECK und G.S. BANKER
J. Pharm. Sci. 61, 1916 (1971)
- (83) ZATZ, J.C.
J. Colloid. Interface Sci. 33, 1 (1970)
- (84) SHARABASH, M. und D.J. ALLEN
Polymer Prep. 24, 264 (1984)
- (85) LANG, S. und W. SCHWARZ
DBP Ger. 2 612,889 (1977)
- (86) KRAHL, K.P. und K.H. FRÖMMING
Pharm. Ind. 44, 1084 (1982)
- (87) KURIYAMA, T.
Jpn. Pat. Japan. 7029,315 (1968)
- (88) WILKEN, L.O., M.M. KOCHHAR, D.P. BENNETT und F.P. COSGROVE
J. Pharm. Sci. 51, 484 (1962)
- (89) TAKABASHI, S., T. NOMURA und N. UYI
Jpn. Pat. Japan. Kokai 74,109,517 (1974)
- (90) SHINETSU CHEM. COMP.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 82,63,301 (1982)
- (91) TAKABASHI, H. und N. UYI
Jpn. Pat. Japan. Kokai 75,100,222 (1974)
- (92) SANKYO CO. LTD.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 5973,529 (1984)
- (93) PORTER, S.C. und K. RIDGWAY
J. Pharm. Pharmacol. Suppl. 29, 42 p (1977)
- (94) POTER, S.C. und K. RIDGWAY
Bull. Congr. Int. Technol. Ist., Paris 1977

- (95) WAGNER, J.G., T.W. BRIGNALL und S. LONG
J. Am. Pharm. Assoc. 48, 244 (1959)
- (96) PORTER, G.L.
US-Pat. U.S. 4,457,907 (1984)
- (97) PATT, L.
Acta Pharm. Technol. 21, 277 (1975)
- (98) SPITAEI, J. und R. KINGET
Pharm. Acta Helv. 55, 157 (1980)
- (99) ROTHGANG, G.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 1, 99 (1976)
- (100) DELPORTE, J.P.
J. Pharm. Belg. 31, 341 (1976)
- (101) DELPORTE, J.P.
J. Pharm. Belg. 31, 263 (1976)
- (102) KÖHLER, H.
Dtsch. Apoth. Ztg. 99, 801 (1959)
- (103) BAUER, K.H.
Acta Pharm. Technol. 27, 74 (1981)
- (104) LEHMANN, K.
APV-Informationsdienst 18, 48 (1972)
- (105) DELONCA, H., J.P. LAGET und H. SAMAL
Sci. Tech. Pharm. 5, 23 (1976)
- (106) SEKIGAWA, F.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 78,133,625 (1978)
- (107) BAUER, K.H. und H. OSTERWALD
DBP Ger. Offen. 2,926,633 (1979)
- (108) BAUER, K.H. und H. OSTERWALD
Pharm. Ind. 41, 1203 (1979)
- (109) OSTERWALD, H. und K.H. BAUER
Acta Pharm. Technol. 26, 201 (1979)
- (110) STAFFORD, J.W.
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 513 (1982)

- (111) MASAYUKI, T., F. SEKIGAWA und K. MINIMURA
Eur. Pat. Appl. 13,566 (1980)
- (112) DECHESNE, J.P., J.P. DELPORTE, F. JAMINET und K.
VENTURAS
J. Pharm. Belg. 37, 273 (1982)
- (113) IKEGAMI, J., K. KURIHARA, J. IZUO und H. HISANORI
Eur. Pat. Appl. 63,014 (1982)
- (114) SHINETSU CHEM. COMP.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 35,138,458 (1983)
- (115) SHINETSU CHEM. COMP.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 58,135,807 (1983)
- (116) ONDA, Y.
Eur. Pat. Appl. 8,780 (1980)
- (117) ROTHGANG, G.
Pharm. Ind. 29, 869 (1967)
- (118) WERCHAN, D.
Pharmazie 39, 275 (1984)
- (119) OSTERWALD, H.P.
Acta Pharm. Technol. 26, 329 (1982)
- (120) BOYMOND, P., J. SIFRIS und P. AMACKER
Drugs Made Ger. 10, 7 (1967)
- (121) PINS, H. und C. SCHMITZ
DBP Ger. Offen. 3,222,476 (1983)
- (122) PATT, E.L.
APV-Informationsdienst 7, 72 (1961)
- (123) YANO, K. und J. AKIRA
Jpn. Pat. Japan. Kokai 7214,316 (1972)
- (124) GOLOVKIN, V.A. und V.M. SKORIK
Farmatsiya (Moskau) 21, 20 (1972)
- (125) HIRAI, M. und T. SHIMIZU
US-Pat. U.S. 3,826,666 (1974)
- (126) LEVY, G. und W.J. JUSKO
Clin. Pharmacol. Ther. 8, 887 (1967)

- (127) ZIMMER, A.J und C.C. HUYCK
J. Am. Pharm. Assoc. 44, 344 (1955)
- (128) FRESSENIUS, W. und I. LÜDERWALD
Fresenius Z. Anal. Chem. 318, 437 (1984)
- (129) MITTELMANN, L.
Pharm. Acta Helv. 37, 452 (1962)
- (130) THOMA, K. und H. HECKENMÜLLER
Publikation in Vorbereitung
- (131) DELPORTE, J.P.
Pharm. Ind. 41, 984 (1979)
- (132) SCHEPKY, G.
Acta Pharm. Technol. 26, 196 (1980)
- (133) PORTER, S.C. und K. RIDGWAY
J. Pharm. Pharmacol. 34, 5 (1982)
- (134) OSTERWALD, H.P.
APV-Seminar "Stabilität überzogener Darreichungsformen",
Mainz 1983
- (135) SHINETSU CHEM. COMP.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 59,20,219 (1983)
- (136) WAGNER, J.G., G.W. RYAN, E. KUBIAK und S. LONG
J. Am. Pharm. Assoc. 49, 133 (1960)
- (137) ARAI, N.
Jpn. Pat. Japan. Kokai 76,07,112 (1976)
- (138) EISAI CO. LTD.
Jpn. Pat. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 58,109,413 (1983)
- (139) HOBLITZEL, J.R., K.D. THAKKER und C.T. RHODES
Pharm. Acta Helv. 60, 28 (1985)
- (140) THOMA, K. und H. HECKENMÜLLER
APV-Jahreskongress, Antwerpen 1980
- (141) WILLIAMS, D.H. und J.A. FLEMING
Spektroskopische Methoden der organischen Chemie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

- (142) MC GINLEY, E.J. und D.C. TUASON
Eur. Pat. Appl. 111,103 (1984)
- (143) BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE
Rote Liste 1981, Editio Cantor, Aulendorf 1981
- (144) LUCE, G.T.
Manuf. Chem. Aerosol News 49, 50 (1978)
- (145) EASTMAN KODAK COMP.
Celluloseacetatphthalat, Rochester 1979 (Firmenbroschüre)
- (146) MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPEIA
The Pharmaceutical Press, London 1982
- (147) THOMA, K., H. HECKENMÜLLER und R. OSCHMANN
Pharmazie, im Druck
- (148) SCHWENDINGER, J., D. SCHAAF und B. MARSCHALL
Haltbarkeits- und Herstellungsdaten Deutscher Arzneimittel, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1984
- (149) LEHMANN, K.
Labo Pharma Probl. Tech. 22, 237 (1974)
- (150) POUCHERT, C.J.
The Aldrich Library of Infrared Spectra, 1970
- (151) CORDES, G.
Österr. Apoth. Ztg. 28, 912 (1974)
- (152) DEDUKH, N.G., G.I. KHANINA, V.V. POSPELOVA und V.N. KRYAZHEV
Farmacija 21, 16 (1972)
- (153) LACHMAN, L. und A. DRUBULIS
J. Pharm. Sci. 53, 639 (1964)
- (154) FUJIWARA, T. und N. YASUDA
Tetsudo Yakugaku Kenkyu 29, 68 (1981)
- (155) JONES, B.E.
Manuf. Chemist. Aerosol News 41, 53 (1970)
- (156) ESHRA, I.
Dissertation, Freiburg 1982

- (157) ULLMANN, E., K. THOMA und O. FICKEL
Arch. Pharm. 303, 297 (1970)
- (158) AMANN, A.H.
J. Pharm. Sci. 65, 521 (1976)
- (159) HAGER'S
Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag,
Berlin 1967
- (160) HENRICH, N.
Pharm. Ind. 31, 228 (1969)
- (161) DOLEZEL, B.
Die Beständigkeit von Kunststoffen, München, Wien 1978
- (162) DELPORTE, J.P.
Bull. Congr. Int. Technol. 1st., Paris 1977
- (163) LIPPOLD, B.H. und B.C. LIPPOLD
Pharm. Ind. 35, 854 (1973)
- (164) ANDERSON, W. und S.A.M. ABDEL-ASIZ
J. Pharm. Pharmacol. 28, Suppl. (1976)
- (165) JONES, C.F.R. und C.A. CRAMERS
Analytical Pyrolysis, Amsterdam, Oxford, New York 1977
- (166) ULLMANN'S
Encyclopädie der technischen Chemie, Berlin 1957
- (167) LIST, P.H. und G. KASSIS
Acta Pharm. Technol. 28, 21 (1982)
- (168) STENHAGEN, E., S. ABRAHAMSSON und F.W. MC LAFFERTY
Atlas of Mass Spectral Data, John Wiley and Sons,
New York 1969
- (169) BUDZIKIEWICZ, H.
Massenspektrometrie, Verlag Chemie, Weinheim 1972
- (170) SWARBRICK, J., A.H. AMANN und R.E. LINDSTROM
J. Pharm. Sci. 61, 1645 (1972)
- (171) NIKOLOV, ST., L. TOMASINI und L. NEDELVA
Farm. Zh. 17, 37 (1966)

- (172) LEHMANN, K.
Praktikum des Lackdragierens, Darmstadt 1979
- (173) CRAWFORD, R.R. und O.K. ESMERIAN
J. Pharm. Sci. 60, 312 (1971)
- (174) OSTERWALD, H., C.D. EISENBACH und K.H. BAUER
Acta Pharm. Technol. 28, 34 (1982)
- (175) BAYER, K.
Pharm. Ind. 34, 483 (1972)
- (176) GROSHOVYI, T.A., E.P. USTYANICH und YU.B. BORISENKO
Farm. Zh. 30, 47 (1975)
- (177) ROUILLER, W.
Acta Pharm. Technol. 22, 55 (1976)
- (178) ROTHGANG, G.
Acta Pharm. Tehnol. Suppl. 1, 99 (1976)
- (179) 2. Arzneibuch der DDR
- (180) CHAUMEIL, J., M.C. POELMANN und D. BROSSARD
Bull. Congr. Int. Technol. 1st., Paris 1977
- (181) LIST, P.H. und G. LAUN
Pharm. Ind. 42, 399 (1980)
- (182) THOMA, K.
Internist 18, 617 (1977)
- (183) CORDES, G. und U. EBBINGHAUS
Pharm. Ztg. 118, 437 (1973)
- (184) SPITAEI, J. und R. KINGET
Pharm. Acta Helv. 52, 47 (1977)
- (185) LANGENBUCHER, F.
Drug Dev. Commun. 1, 287 (1974-1975)
- (186) BOGENTOFT, C. und J. SJÖGREN
Int. Conference on drug delivery system development,
London 1981
- (187) EMBIL, K. und G. TOROSIAN
J. Pharm. Sci. 68, 1290 (1979)

- (188) MÖLLER, H.
Pharm. Ztg. 126, 470 (1981)
- (189) UNITED STATES PHARMACOPEIA USP XXI 1985
- (190) THOMA, K. und H. HECKENMÜLLER
Pharm. Ind. 44, 521 (1982)
- (191) CADORNIGA, R., J.L. LASTRES und P. FRUTOS
C.I.F. 2, 38 (1983)
- (192) WAGNER, J.G., W. VELDKAMP und S. LONG
J. Am. Pharm. Assoc. 47, 681 (1957)
- (193) FRÖMMING, K.H., K.P. KRAHL und F. FISCHER
Pharm. Ind. 45, 199 (1983)
- (194) WAGNER, J.G., W. VELDKAMP und S. LONG
J. Am. Pharm. Assoc. 49, 128 (1959)
- (195) PARK, H.M., S.M. CHERNISH und B.D. ROSENECK
Dig. Dis. Sci. 29, 207 (1984)
- (196) BOGENTOF, C., M. ALPSTEN und G. EKENVED
J. Pharm. Pharmacol. 36, 350 (1984)
- (197) ECKERT, Th. und R. SEIDEL
Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 1580 (1972)
- (198) ECKERT, Th., G. CORDES und R. SEIDEL
Arzneim. Forsch. 21, 1403 (1971)
- (199) NÖLLER, H.G.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1707 (1960)
- (200) MÖLLER, H.
Pharm. Ztg. 124, 2279 (1979)
- (201) DELPORTE, J.P.
Farmaco Ed. Prat. 30, 111 (1975)
- (202) HOLLEMANN, A.F. und E. WIEBERG
Lehrbuch der anorganischen Chemie, Berlin 1971
- (203) MADAN, P.L.
Indian J. Pharm. Sci. 41, 99 (1979)

- (204) FRÖMMING, K.H., J. RAKOW und F. FISCHER
Pharm. Ind. 46, 180 (1984)
- (205) HOLTMEIER, H.J.
Ernährungslehre und Diätetik, Bd. II, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart 1972
- (206) LEVY, G. und W.J. JUSKO
J. Pharm. Sci. 55, 285 (1966)
- (207) JUSKO, W.J. und G. LEVY
J. Pharm. Sci. 56, 58 (1967)
- (208) FRÖMMING, K.H., W. MEHNERT und G. VETTER
Arzneim. Forsch. 31, 2159 (1981)
- (209) STEWART, A.G., D.J.W. GRANT und J.M. NEWTON
J. Pharm. Pharmacol. 31, 1 (1978)
- (210) STRIPP, B.
Acta pharmacol. toxicol. 22, 353 (1965)
- (211) THOMA, K.
Arzneimittelstabilität, Werbe- und Vertriebsgesell-
schaft Deutscher Apotheker, Frankfurt 1978

L e b e n s l a u f

Rainer Karl Oschmann geboren am 31.01.1957 in Edenkoben/
Pfalz als Sohn des Kaufmannes Paul
Oschmann und seiner Ehefrau Pauline,
geb. Acker; seit 1982 verheiratet
mit Inge Oschmann, geb. Krebs,
1 Tochter

Schulbildung: 1963 - 1967 Evangelische Volksschule
Edenkoben
1967 - 1975 Staatl. Neusprachl.
Gymnasium Landau/Pfalz
Reifeprüfung am 23.5.1975

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie: SS 1976 - WS 1979/80 an der Johann
Wolfgang Goethe-Universität in
Frankfurt/Main

Praktische Ausbildung: Dezember 1979 - Mai 1980 in der
Severus-Apotheke in Frankfurt/Main
Juni 1980 - Januar 1981 am Institut
für Pharmazie und Lebensmittel-
chemie der Ludwig-Maximilians-Uni-
versität in München

Approbation als Apotheker: 16.2.1981

Wissenschaftliche Arbeit: Februar 1981 - Juni 1985 unter
Anleitung von Herrn Prof. Dr.
K. Thoma

Berufliche Tätigkeit: Februar 1981 - März 1983 als teil-
zeitbeschäftigte wissenschaftliche
Hilfskraft, April 1983 - Juni 1985
als vollbeschäftigte wissenschaft-
liche Hilfskraft am Lehrstuhl für
Pharmazeutische Technologie der
Ludwig-Maximilians-Universität in
München

